Aus dem Institut für Pharmakognosie
der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. Rudolf Hänsel

Analytische Untersuchungen an Dihydrochalkonen

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Lutz-Rainer Barthel
aus Bestensee Krs. Teltow
(Brandenburg)

1970

Aus dem Institut für Pharmakognosie
der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. Rudolf Hänsel

Analytische Untersuchungen an Dihydrochalkonen

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Lutz-Rainer Barthel
aus Bestensee Krs. Teltow
(Brandenburg)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Referent: Professor Dr. R. Hänsel
Korreferent: Professor Dr. G. Schenck

Tag der mündlichen Prüfung: 4. Juni 1970

Tag der Promotion: 13. JULI 1970

Meinen Eltern
gewidmet

Diese Arbeit wurde am Institut für Pharmakognosie der Freien Universität Berlin auf Anregung und unter der Leitung von Herrn Professor Dr. Rudolf Hänsel durchgeführt.

In aufrichtiger Hochachtung möchte ich hier meinem hochverehrten akademischen Lehrer, Herrn Professor Dr. R. Hänsel, meinen Dank für seine wertvollen Hinweise sagen, die meine Arbeit außerordentlich gefördert und den Fortgang meiner Untersuchungen wesentlich beeinflußt haben.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. H. Rimpler, Wissenschaftlicher Rat und Professor am Institut für Pharmakognosie der Freien Universität Berlin, für sein Interesse und seine wertvollen Ratschläge sowie seine stete Diskussionsbereitschaft, die mir eine große Hilfe war.

An dieser Stelle danke ich auch Herrn Dr. K. Rehse vom Pharmazeutischen Institut für die Aufnahme der NMR-Spektren und Herrn Dr. G. Schulz von der Firma Schering AG, Berlin, für die Aufnahme eines Massenspektrums.

Außerdem gilt mein herzlicher Dank auch allen Mitarbeitern am Institut für Pharmakognosie, die mich immer hilfsbereit unterstützt haben, insbesondere Fräulein J. Schulz und Herrn W. Bähr für das Zeichnen und Fotografieren der Formeln und Spektren.

Inhaltsverzeichnis

I Einleitung und Problemstellung 9

II Synthese von Chalkonen 11

A Saure oder alkalische Kondensation 11
B Friedel-Crafts Acylierung 13

III Flavanon - Chalkon Gleichgewicht 14

A Reaktionsmechanismus 14
B ph-Wert und Gleichgewicht 15
C Substituenten und Gleichgewicht 15

IV Hydrierung und Reduktion von Chalkonen und Flavanonen 17

A Hydrierung und Reduktion von Chalkonen . . . 17
B Hydrierung und Reduktion von Flavanonen . . 20
C Reaktionsmechanismus bei α,ß-ungesättigten Ketonen 20

V Eigene Untersuchungen

H a u p t t e i l

1. Synthese der Chalkone und Flavanone . . . 22
1.1. Übersicht des Synthesewegs 22
1.2. Methylierungen 22
1.3. Darstellung der aromatischen Ketone . . . 23
1.4. Benzoylierung 23
1.5. Kondensation zu Chalkonen 23
1.6. Verseifung der Benzoyloxychalkone 26
1.7. Stereochemie des 3-Methyl-3'-methoxy-4',5,7-trihydroxyflavanons 30

2. Zur Frage des Vorkommens von Olivin in Olivenblättern 34
2.1. Möglichkeiten zum Nachweis des Olivins . . 34
2.2. Extraktion der Olivenblätter und Vergleich mit synthetischem 3-Methyl-3'-methoxy-4',5,7-trihydroxyflavanon 36

3. Hydrierung der Chalkone und Flavanone . . . 38
3.1. Hydrierung der Chalkone 38
3.2. Hydrierung der Flavanone 42

4. Analytik der Dihydrochalkone 43
4.1. Dünnschichtchromatographie 43
4.1.1. Allgemeines 43
4.1.2. Mit Ketonreagenzien 45
4.1.3. Mit Oxydationsmitteln 46
4.1.4. Als Metallkomplexe 47
4.1.5. Mit Sprühmitteln für Flavonoide 49
4.2. Shinoda-Test 51
4.3. IR-Spektren 51
4.4. NMR-Spektren 53

VI Experimenteller Teil

Allgemeines 62

1. Acetylierung 63
1.1. Phloroglucintriacetat 63

2. Methylierungen 64
2.1. Resorcindimethyläther 64
2.2. Phloroglucintrimethyläther 64
2.3. Resacetophenon-4-methyläther (Päonol) . . . 65
2.4. Phloracetophenon-4,6-dimethyläther 66

3. Ketonsynthesen 67
3.1. Nach Hoesch 67
3.1.1. Resacetophenon 67
3.1.2. Phloracetophenon 68
3.1.3. Phlorpropiophenon 68
3.2. Nach Friedel-Crafts 69
3.2.1. Resacetophenondimethyläther 69
3.2.2. Phloracetophenontrimethyläther 70

4. Benzoylierungen 70
4.1. Vanillinbenzoat 70
4.2. 4-Benzoylbenzaldehyd 71

4.3. Resacetophenondibenzoat 72
4.4. Phloracetophenontribenzoat 72
4.5. Phlorpropiophenontribenzoat 73

5. Chalkonsynthesen 73
5.1. Durch warme alkalische Kondensation 73
5.1.1. 4-Methoxychalkon 73
5.1.2. 2',3,4,4',6'-Pentamethoxychalkon 74
5.2. Durch kalte alkalische Kondensation 75
5.2.1. 2',4,4'-Trimethoxychalkon 75
5.2.2. 2'-Hydroxy-4,4'-dimethoxychalkon 75
5.2.3. 2'-Hydroxy-3,4,4',6'-tetra-methoxychalkon 76
5.3. Durch saure Kondensation 76
5.3.1. 2',4',6'-Tribenzoyloxychalkon 76
5.3.2. 2',4,4'-Tribenzoyloxychalkon 77
5.3.3. ∝-Methyl-2',4,4',6'-tetrabenzoyloxy-3-methoxychalkon 78

6. Verseifung der Benzoylchalkone 78
6.1. 2',4,4'-Trihydroxychalkon 78
6.2. 5,7-Dihydroxyflavanon 79
6.3. 3-Methyl-3'-methoxy-4',5,7-trihydroxy-flavanon 80

7. Hydrierung der Chalkone 82
7.1. Dihydrochalkon 82
7.2. 4-Methoxydihydrochalkon 82
7.3. 2'-Hydroxy-4,4'-dimethoxydihydrochalkon . . 83
7.4. 2',4,4'-Trimethoxydihydrochalkon 83
7.5. 2'-Hydroxy-3,4,4',6'-tetramethoxy-dihydrochalkon 84
7.6. 2',4,4'-Trihydroxydihydrochalkon 84
7.7. 2',3,4,4',6'-Pentamethoxydihydrochalkon . . 85

8. Hydrierung der Flavanone 86
8.1. 2',4',6'-Trihydroxydihydrochalkon 86
8.2. 2',4,4',6'-Tetrahydroxydihydrochalkon . . . 87
(Phloretin)

9. Dehydrierung von 2',3,4,4',6'-Pentamethoxydihydrochalkon 87

10. Verseifung des Phlorrhizins 88

11. Aufarbeitung der Olivenblätter 88
11.1. Extraktion 88
11.2. Grobtrennung 89
11.3. Feintrennung 89

12. Verwendete Sprühreagenzien 89

VII Diskussion 92

VIII Zusammenfassung 94

IX Literaturverzeichnis 96

X Lebenslauf 103

I. Einleitung und Problemstellung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Synthese und der Analytik von Dihydrochalkonen (ß-Phenylpropiophenon) und einer Untersuchung über das Vorhandensein von Olivin in den Blättern von Olea europaea (L.).

Die Dihydrochalkone nehmen eine Ausnahmestellung im großen Bereich der Flavonoide ein. Obwohl sie biogenetisch wahrscheinlich aus den Chalkonen oder direkt aus der Dihydrozimtsäure entstehen (1), findet man im Gegensatz zu der großen Zahl anderer Flavonoide nur sechs natürlich vorkommende Dihydrochalkone (Tab.1). Dieses geringe Vorkommen steht im Gegensatz zur Häufigkeitsregel, wonach Verbindungen mit wenig biogenetischen Zwischenstufen im Pflanzenreich weiter verbreitet sind, als diejenigen mit vielen. Vielleicht sind Dihydrochalkone bei der Aufarbeitung von Pflanzenmaterial oft auch nur nicht bemerkt worden, weil sie farblos sind und auch sonst andere Eigenschaften besitzen als die übrigen Flavonoide.

Von dieser Überlegung ausgehend, ist das Ziel der Arbeit, einige Dihydrochalkone zu synthetisieren und sie dann auf ihre physikalischen und chemischen Eigenschaften hin zu untersuchen.

Es wurde bewußt nicht der direkte Weg zur Synthese der Dihydrochalkone beschritten, die man ja aus substituierten ß-Phenylpropionitrilen und entsprechenden Phenolen nach Art der Hoesch-Ketonsynthese (2) darstellen könnte. Vielmehr soll die Herstellung, ähnlich wie wahrscheinlich auch in der Pflanze, durch Hydrierung von Chalkonen erfolgen. Angeregt durch eine Arbeit von Kindler und Lührs (3) will ich dabei gleichzeitig versuchen, eine weitere Möglichkeit zur Hydrierung der Chalkone oder auch Flavanone zu finden.

In jüngster Zeit gewinnen die Dihydrochalkone an Bedeutung, da festgestellt wurde, daß sich unter ihnen einige sehr süße Verbindungen befinden. Vor allem durch chemische Abwandlung von Naringenin und Hesperidin lassen sich intensiv süße Derivate herstellen, die zur Zeit

Dihydrochalkone	Name	Inhaltsstoff von
2',4,4',6'-Tetrahydroxy-	Phloretin	Wurzelrinde von Pirus malus (6)
-2'-glucosid	Phlorizin = Phlorrhizin-Phloridzin	Aus Rinden von Malus-Arten (7) In allen Malus-Arten (8) Kalmia angustifolia (9) Andromeda japonica (10)
-4'-glucosid	Trilobatin	Malus trilobata (11)
-2'-rhamnosid	Glycyphyllin	Smilax glycyphylla (12)
2',4,6'-Trihydroxy-4'-methoxy-	Asebogenin	---
-2'-glucosid	Asebotin	Andromeda japonica (13) Kalmia latifolia (14)
2',6'-Dihydroxy-4'-methoxy-	---	Populus balsamifera (15) Pityrogramma chrysophylla var. marginata (16)
2',3,4,4',6'-Pentahydroxy-	3-Hydroxyphloretin	---
-4'-glucosid	Sieboldin	Malus sieboldii (11)
-3'-C-glucosid	Aspalathin	Aspalathus linearis (17)
2',6'-Dihydroxy-4,4'-dimethoxy-	---	Pityrogramma chrysophylla var. marginata (16)
2',4,4'-Trihydroxy-	---	---
-2'-glucosid	---	Viburnum davidi (18)

Tabelle 1

Natürlich vorkommende Dihydrochalkone

pharmakologisch geprüft werden (4).

Während des Literaturstudiums wurde ich auf ein Chalkon aufmerksam, das von Bočková, Holubek und Čekan (5) aus den Olivenblättern isoliert wurde. Sie geben an, daß es sich wahrscheinlich um ein α-Methyl-2',4,4',6'-tetrahydroxy-3-methoxychalkon handelt und nannten es Olivin. Das Auffällige an diesem Chalkon ist die α-Methylgruppe, die bisher in natürlich vorkommenden Flavonoiden noch nicht gefunden wurde. C-Methylierungen sind nur in 6- und 8-Stellung bekannt. Außerdem sind 2',6'-Dihydroxychalkone äußerst instabil, da sie leicht zu den entsprechenden Flavanonen isomerisieren. Es sollte daher versucht werden, dieses Chalkon zusammen mit den anderen zu synthetisieren und es dann in der Pflanze nachzuweisen.

II. Synthese von Chalkonen

A Saure oder alkalische Kondensation

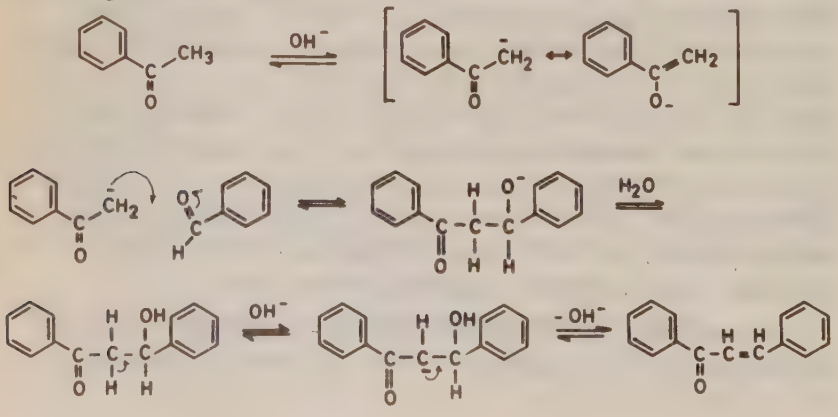
Die saure oder alkalische Kondensation ist die am häufigsten benutzte Methode zur Darstellung von Chalkonen. Es werden dabei substituierte Acetophenone mit substituierten Benzaldehyden kondensiert. Als erste haben Claisen und Claparède (9) Acetophenon und Benzaldehyd zur Darstellung des Benzalacetophenons (Chalkon) benutzt. Sie verwendeten als Kondensationsmittel trockenes Salzsäuregas. Die Reaktion wurde dann von Vorländer (20) verwendet, um 4,4'-substituierte Chalkone darzustellen. Russell und Clark (21) griffen diese Methode zur Darstellung von Polyhydroxychalkonen wieder auf, indem sie die benzoylierten Ausgangsprodukte in Essigester bei Anwesenheit von Salzsäure kondensierten und dann die Benzoylreste wieder abspalteten. Diese Methode liefert bei Polyhydroxychalkonen sehr viel höhere Ausbeuten als die anschließend beschriebene alkalische. Ein Nachteil besteht einmal in der schwierigeren Aufarbeitung und zum anderen darin, daß bei diesem Verfahren aus den Acetophenonen Triarylbenzole entstehen können (22).

Die weitaus größte Anzahl von Chalkonen wurde nach dem Verfahren von St.v.Kostanecki (23) dargestellt. Er benutzte

die basenkatalysierte Kondensation in äthanolischer Lösung. Göschke und Tambor (24) verwendeten diese Möglichkeit, um Butein darzustellen, indem sie mit 50%iger Kalilauge in siedendem Methanol arbeiteten. Daß eine verhältnismäßig hohe Laugenkonzentration erforderlich ist, um Polyhydroxychalkone darzustellen, hatte vorher schon Feuerstein und v. Kostanecki (25) festgestellt. Es war ihnen aber dennoch nicht gelungen, stärker hydroxylierte Chalkone zu erhalten. Später gelang es dann Saiyad, Nadkarni und Wheeler (26), Kurth (27), Reichel, Burkhart und Müller (28), sowie Geissman und Clinton (29) eine große Anzahl von Chalkonen darzustellen.

Obwohl mit dieser Methode viele Polyhydroxychalkone synthetisiert wurden, sind doch die hydroxylierten Acetophenone im Alkalischen zu reaktionsträge (30), um größere Ausbeuten zu erhalten. Die Reaktionsträgheit nimmt auch bei den Aldehyden mit der Anzahl der Hydroxyl- oder Methoxygruppen zu (32). Außerdem unterliegen die aromatischen Aldehyde im Alkalischen zum Teil der Cannizarro-Reaktion und disproportionieren daher leicht zu den entsprechenden Säuren und Alkoholen. Hinzu kommt noch, daß die phenolischen Ausgangsprodukte ebenso wie die Polyhydroxychalkone leicht durch Luftsauerstoff oxydiert werden können.

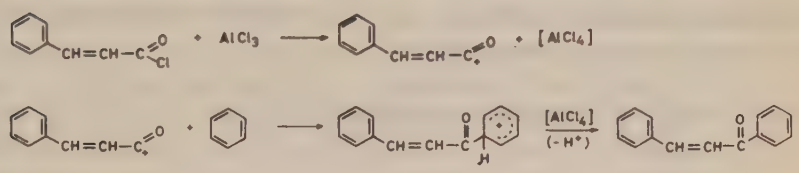
Der Reaktionsmechanismus dieser Claisen-Schmidt-Kondensation (19,31) verläuft nach Art einer Aldoaddition mit anschließender Wasserabspaltung. Der Mechanismus läßt sich wie folgt formulieren:



Zuerst reagiert die aktivierte Methylgruppe des Acetophenons mit der Base zu einem stabilisierten Carbanion. Dieses Carbanion kann nun an die Carbonylgruppe des aromatischen Aldehyds addiert werden. Nach Aufnahme eines Protons aus dem Lösungsmittel entsteht das Aldol. Die Methylgruppe im Aldol ist durch die benachbarte Carbonylgruppe aktiviert und kann im Basischen wiederum ein Carbanion bilden, welches sich stabilisiert, indem es die benachbarte Hydroxylgruppe als Anion abspaltet und das Chalkon entsteht (32).

B Friedel-Crafts-Acylierung

Die zweite grundsätzliche Möglichkeit zur Chalkonsynthese ist die Acylierung von Phenolen oder deren Äthern mit substituierten Zimtsäurechloriden nach Art der Friedel-Crafts-Reaktion (33). Diese Synthese wurde erstmals von Simonis und Lear (34), dann von Rosenmund und Rosenmund (35), sowie von Shinoda und Sato (36) benutzt. Die Schwierigkeit dieser Synthese liegt in den schlecht zugänglichen Zimtsäurechloriden und in der Tatsache, daß durch das Aluminiumchlorid Entmethylierungen auftreten können (34). Der Reaktionsmechanismus der Acylierung läßt sich wie folgt veranschaulichen (32)



Das Aluminiumchlorid bildet zuerst mit dem Säurechlorid ein Acylium-Kation und ein Tetrachloroaluminat-Anion. Das Kation kann nun als elektrophiles Agenz mit dem Benzol unter Bildung eines σ-Komplexes reagieren. Das Tetrachloroalumination spaltet dann aus dem Komplex ein Proton ab und es entsteht das Chalkon.

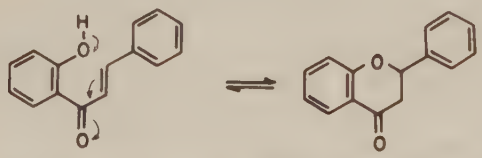
In neuerer Zeit wurde die Acylierung von Offe und Barkow (37) auch ohne Katalysator in wasserfreier Flußsäure durchgeführt. Reichel und Prokosch (38) ist die Synthese

in Polyphosphorsäure gelungen.

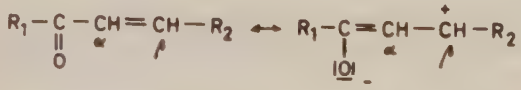
III. Flavanon - Chalkon Gleichgewicht

A Reaktionsmechanismus

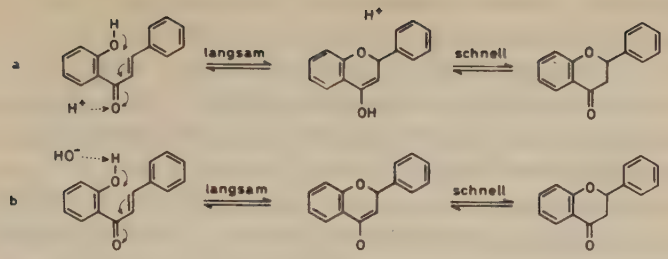
Bei der Synthese von Chalkonen erhält man oft anstatt der gewünschten Chalkone ein Gemisch aus Chalkon und Flavanon oder praktisch nur Flavanon. Diese Erscheinung tritt naturgemäß immer dann auf, wenn das Chalkon in 2'-Stellung eine Hydroxylgruppe tragen soll. Daß sich die 2'-Hydroxychalkone und die isomeren Flavanone reversibel ineinander überführen lassen, fanden schon v. Kostanecki u. Mitarb. (39) sowie Saiyad und Wheeler (26). Diese Isomerisierung wird durch Säuren und Basen katalysiert. In beiden Fällen findet der Ringschluß durch einen nukleophilen Angriff des Sauerstoffatoms der 2'-Hydroxygruppe des Chalkons auf die Doppelbindung statt.



Der nukleophile Angriff ist hier möglich, da das ß-Kohlenstoffatom durch den -M Effekt der benachbarten Carbonylgruppe eine positive Teilladung trägt (40).



Der Angriff auf das ß-Kohlenstoffatom wird noch mehr begünstigt, wenn im sauren Milieu die Carbonylgruppe protonisiert wird. Die Protonisierung wird dann zum geschwindigkeitsbestimmenden Schritt; im schwach sauren, neutralen oder alkalischen Milieu ist es dagegen der nukleophile Angriff auf die Doppelbindung. Die Reaktionsmechanismen lassen sich im sauren a) und im basischen b) Milieu wie folgt formulieren (41,42):



Diese Reaktion ist reversibel und daher stellt sich ein Gleichgewicht zwischen der Chalkon- und der Flavanonform ein. Dieses Gleichgewicht ist vom ph-Wert des Lösungsmittels und von den Substituenten der Ringe abhängig.

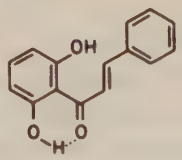
B ph-Wert und Gleichgewicht

Die Gleichgewichtslage in Abhängigkeit vom ph-Wert konnte bisher nicht restlos gelöst werden. Tirouflet und Corvaisier (41) geben an, daß das Gleichgewicht von ph 1 bis ph 8 unverändert bleibt und sich dann rasch zugunsten des Chalkons verschiebt, wobei die Chalkonkonzentration bei ph 13 ein Maximum aufweist. Rakosi-David und Bognar (43) fanden dagegen, daß die Flavanonkonzentration bei ph 10 ein Maximum aufweist und dann schnell abnimmt, um bei ph 13 ein Minimum zu erreichen. Auf jeden Fall liegt im stark Alkalischen das Gleichgewicht immer auf der Seite der Chalkonform, während im Sauren die Flavanonform dominiert.

C Substituenten und Gleichgewicht

Im mittleren ph-Bereich haben die Substituenten der Ringe mehr Bedeutung für die Lage des Gleichgewichts als der ph-Wert. Die Synthese eines 2',6'-Dihydroxychalkons führt praktisch immer zum entsprechenden Flavanon, was schon Shinoda und Sato (36) festgestellt hatten. Bei ph-Werten um 7 liegt das Gleichgewicht ganz auf der Seite des

5-Hydroxyflavanons. Shimokoriyama (44) konnte einige 5-Hydroxyflavanon-7-glykoside in die entsprechenden 2',6'-Dihydroxychalkon-4-glykoside umwandeln. Er hat gezeigt, daß diese Chalkone in salzsaurer äthanolischer Lösung bei ph 3 am stabilsten sind und die Stabilität bis ph 7 schnell abnimmt. So wandelt sich ein entsprechendes Chalkon im Neutralen in 20 Min. praktisch vollständig in das Flavanon um. Diese große Stabilität der 5-Hydroxyflavanone wurde von Narasimhashari und Seshadri (45) auf eine Wasserstoffbrückenbildung zwischen der 5-Hydroxygruppe und der Carbonylgruppe zurückgeführt. Durch die Wasserstoffbrücke einer der Hydroxylgruppen eines 2',6'-Dihydroxychalkons mit der Carbonylgruppe wird die freie Drehbarkeit der Bindung zwischen Carbonylgruppe und A-Ring unterbunden. So entsteht eine Konfiguration, die einen Ringschluß ganz besonders begünstigt (46).



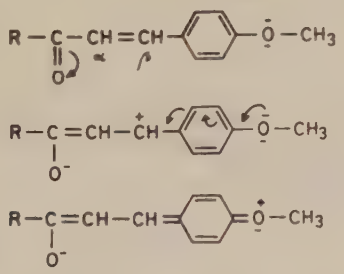
Die Reaktionsgeschwindigkeit des Ringschlußes wird dadurch so stark erhöht, daß die rückläufige Reaktion keine Bedeutung mehr hat.

Den gleichen Einfluß hat eine 6-Hydroxygruppe im Flavanon, auch sie steht einer Ringöffnung zum Chalkon entgegen (46).

8-Hydroxyflavanone lassen sich dagegen nur schwer durch Cyclisierung der entsprechenden Chalkone darstellen, was von Dean (46) wahrscheinlich auf sterische Hinderung zurückgeführt wird.

Ebenso wird das Gleichgewicht von den Substituenten des B-Ringes beeinflußt, wenn auch hier der Einfluß nicht so ausgeprägt ist. Systematisch untersucht wurde diese Erscheinung von Tirouflet und Corvaisier (44) mit Heterocyclen als B-Ring. Sie konnten zeigen, daß ein elektropositiver Substituent am ß-Kohlenstoffatom die Chalkonstruktur stabilisiert. Diese Erscheinung wurde von ihnen wie folgt gedeutet:

Ein elektronenliefernder elektropositiver Substituent kann die positive Teilladung, die durch den -M Effekt der Carbonylgruppe am ß-Kohlenstoffatom entsteht, stärker lokalisieren, als ein neutraler Substituent. Durch die Delokalisierung der positiven Teilladung wird der nukleophile Angriff auf das ß-Kohlenstoffatom erschwert oder verhindert und so die Chalkonform stabilisiert. Chopin, Chadenson und Bouillant (47) konnten experimentell zeigen, daß diese Überlegung auch für Chalkone gilt, die als B-Ring einen substituierten Phenylrest haben, also die natürlich vorkommenden Chalkone. Hier verschiebt sich das Gleichgewicht zugunsten des Chalkons, wenn der Phenylrest in p-Stellung einen elektronenliefernden Substituenten enthält, was sich wie folgt veranschaulichen läßt:



IV. Hydrierung und Reduktion von Chalkonen und Flavanonen

A Hydrierung und Reduktion von Chalkonen

Im Rahmen dieser Arbeit interessieren eigentlich nur die Hydrierungsmöglichkeiten von Chalkonen, da sie aber oft von Reduktionen nicht zu trennen sind und bei vielen Reaktionen sowohl Hydrierungen als auch Reduktionen stattfinden, soll hier keine strenge Unterteilung vorgenommen werden. Die Hydrierung bzw. Reduktion von Chalkonen kann je nach Reaktionsbedingungen und Katalysator zu sehr viel verschiedenen Produkten führen (Abb.1).

Der erste Versuch, ein Chalkon zu reduzieren ist von Harries und Hübener (48) 1897 unternommen worden. Sie benutzten Zinkstaub und Eisessig und erhielten das Dihydro-

chalkon I neben einem dimeren Produkt. Diese Verbindung formulierten sie als 1,3,4,6-Tetraphenylhexan-1,6-dion VII. Bestätigt wurde diese Struktur von Finch und White (49), die gleichzeitig nachwiesen, daß das von Russell und Todd (50) auf gleiche Weise erhaltene Produkt nicht das Flavpinacol, sondern das stereoisomere des obengenannten Dions war. Mit dieser Reduktionsmethode kann man aber auch aus 2'-Hydroxychalkonen 4-Hydroxyflavane V erhalten (51).

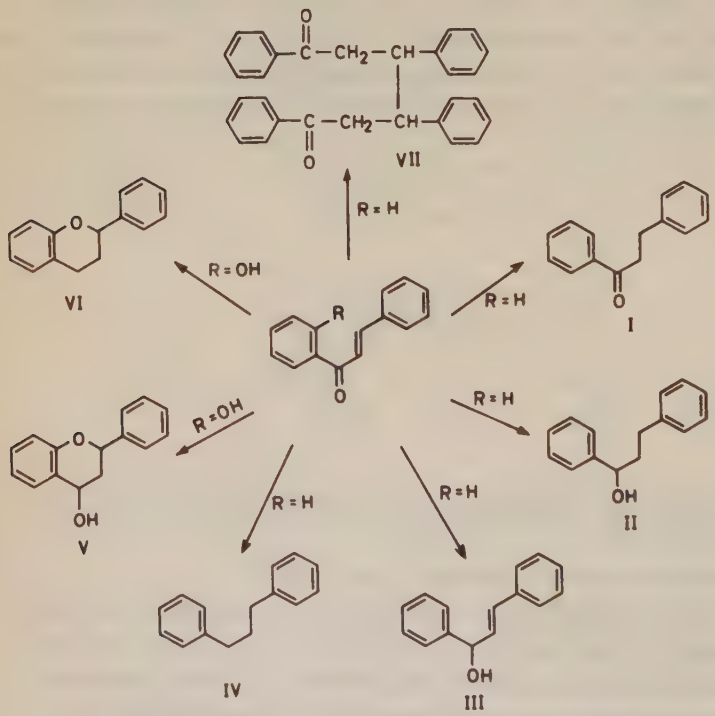


Abb. 1

Schematische Darstellung der Hydrierungs- und Reduktionsprodukte von Chalkonen

Neben der Reduktion mit Zinkstaub und Eisessig wurde von Harries und Hübener (48) auch mit Natriumamalgam reduziert. Sie erhielten das 1,3-Diphenylpropanol II neben einem dimeren Produkt. Auch Pfeiffer und Mitarb. (52) konnten diesen Alkohol erhalten. Dippy und Lewis (53) zeigten dann, daß sich bei dem Verfahren mit Natriumamalgam bei 0^{o} in größerer Ausbeute das Dihydrochalkon und bei 30^{o} das 1,3,4,6-Tetraphenylhexan-1,6-dion herstellen läßt. Bei Verwendung von 2'-Hydroxychalkonen erhält man auch hier 4-Hydroxyflavane V (29).

Mehr Bedeutung für die Synthese von Dihydrochalkonen haben die Methoden, die Metallkatalysatoren und Wasserstoff verwenden. Bargellini und Bini (54), Freudenberg und Cohn (55) und Pfeiffer und Mitarb. (52) haben Chalkone in Anwesenheit von Platinmohr in guten Ausbeuten zu Dihydrochalkonen hydrieren können. Weygand und Meusel (56) haben bei Anwesenheit von Platinoxid und Zemplén, Bognár und Szégö (57) ebenso wie Carpenter und Hunter (58) mit Palladium/Kohle Dihydrochalkone erhalten können. Bei Verwendung von Palladiumoxid als Katalysator entsteht im Sauren das 1,3-Diphenylpropan IV und im Alkalischen das hydrierte Chalkon (59). Auch Shinoda und Sato (36) haben Dihydrochalkone durch katalytische Hydrierung dargestellt. Diese Methode mit Platin- oder Palladiumkatalysatoren führt nur dann zu guten Ausbeuten an Dihydrochalkonen, wenn man nach entsprechender Wasserstoffaufnahme die Hydrierung unterbricht. Anderenfalls erhält man auch hier meist das 1,3-Diphenylpropanol oder -propan oder auch das dimere Diol. Benutzt man aber Raney-Nickel mit 20% Nickel in Dichloräthanlösung, so bleibt die Hydrierung auf der Stufe des Dihydrochalkons stehen (60). Aber auch hier erhält man in äthanolischer Lösung das 1,3-Diphenylpropanol (60,61) oder auch das entsprechende Propan (58).

In die Reihe der katalytischen Hydrierungen gehört auch noch eine Arbeit von Kindler und Lührs (3). Sie hydrierten mit Terpenen als Wasserstoffdonatoren bei Anwesenheit von Palladium/Kohle. So konnten sie das Chalkon in siedendem Xylol mit Limonen zum Dihydroderivat umwandeln.

Es gibt noch eine Vielzahl anderer Möglichkeiten, Chalkone zu hydrieren oder zu reduzieren, von denen noch einige aufgezählt werden sollen. Die Reduktion mit Chrom-II-chlorid und Vanadium-II-chlorid führt zum 1,3,4,6-Tetraphenylhexan-1,6-dion VII (62). Durch elektrolytische Reduktion kommt man neben wenig Dihydrochalkon und vielen anderen Nebenprodukten ebenfalls zum Dion (63). Den 1,3-Diphenylallylalkohol III erhält man durch Meerwein-Ponndorf-Reduktion (64,65). Werden 2'-Hydroxychalkone mit einem Gemisch aus Lithiumaluminiumhydrid und Aluminiumchlorid hydriert, so erhält man das Flavan VI neben wenig entsprechendem Propanol I und Propan IV (66). Mit Natriumborhydrid führt die Hydrierung in Pyridin zu guten Ausbeuten von Dihydrochalkonen (67), während man in Methanol 1,3-Diphenylallylalkohol erhält (68).

B Hydrierung und Reduktion von Flavanonen

Bei der Reduktion oder Hydrierung von Flavanonen erhält man im Allgemeinen die entsprechenden Dihydrochalkone oder Flavane. Hydriert man wie Rosenmund und Rosenmund (35) oder Zemplén, Mester und Kardos (69) mit Palladium/Kohle in Äthanol, so erhält man die Dihydrochalkone. Ob hier eine Hydrogenolyse vorliegt oder sich primär ein Gleichgewicht Flavanon - Chalkon einstellt, aus dem dann das Chalkon jeweils durch Hydrierung entfernt wird, ist noch nicht endgültig geklärt. Suzuki und Mitarb. (70) sprechen allerdings bei der Reduktion von Flavanonen mit Raney-Nickel von Hydrogenolyse. Sie erhielten aus dem 7-Methoxyflavanon das entsprechende Dihydrochalkon und aus dem Flavanon das 1,3-Diphenylpropanol neben dem 4-Hydroxyflavan. Geissman und Clinton (29) haben aber wohl die meisten Reduktionsversuche mit Flavanonen unternommen. Sie erhielten bei Anwendung von Platinoxid, Natriumamalgam und Magnesium mit Salzsäure immer die entsprechenden 4-Hydroxyflavane.

C Reaktionsmechanismus bei α-, ß-ungesättigten Ketonen

Bei der katalytischen Hydrierung ungesättigter Verbinddungen in Anwesenheit von metallischen Katalysatoren erfolgt

die Anlagerung stets im Sinne einer cis-Addition an die Doppelbindung. Die Hydrierung α-, ß-ungesättigter Carbonylverbindungen, wie sie die Chalkone darstellen, wird von der H-Ionenkonzentration beeinflußt. Wie vorher schon mehrfach erwähnt, entstehen im neutralen oder alkalischen Milieu bei milden Hydrierungsbedingungen vornehmlich gesättigte Ketone, während in saurer Lösung meist gesättigte Alkohole oder sogar eine Kohlenwasserstoffkette entsteht. Aus diesem unterschiedlichen Verhalten kann man Rückschlüsse auf den Reaktionsmechanismus ziehen. So scheint im sauren Medium die Wasserstoffanlagerung nach einem polaren oder im neutralen sowie im alkalischen nach einem krypto-radikalischen Mechanismus zu verlaufen. Das bedeutet, daß wahrscheinlich durch die saure Reaktion der Lösung eine Heterolyse, der durch den Katalysator aktivierten Wasserstoffmoleküle, katalysiert wird. Dagegen erfolgt die Hydrierung im neutralen oder alkalischen Medium durch Homolyse des Wasserstoffs, die direkt durch den Katalysator bewirkt wird (71).

V. Eigene Untersuchungen

Hauptteil

1. Synthese der Chalkone und Flavanone

1.1. Übersicht des Synthesewegs

Die von mir zu meinen Untersuchungen verwendeten Chalkone und Flavanone habe ich über die in Abb. 2 dargestellten Zwischenstufen synthetisiert. Ich habe mich für jene Methode entschieden, bei der substituierte Acetophenone mit substituierten Benzaldehyden kondensiert werden. Das andere Verfahren war, wie schon erwähnt, deshalb nicht geeignet, weil die substituierten Zimtsäurechloride sehr schlecht zugänglich sind. Die vollmethylierten Chalkone und die mit einer Hydroxylgruppe stellte ich durch basenkatalysierte Kondensation nach der warmen oder kalten Methode von Geissman und Clinton (29) dar. Die stärker hydroxylierten Chalkone bzw. Flavanone wurden nach der sauren Methode von Russell und Clark (21) synthetisiert. Hierzu mußten die Ausgangsprodukte zuerst benzoyliert werden und das Kondensationsprodukt anschließend wieder verseift. Trotz dieser schwierigen Aufarbeitung erhält man aus den schon erwähnten Gründen bei der Synthese von Polyhydroxychalkonen größere Ausbeuten.

1.2. Methylierungen

Die Methylierungen führte ich nach den in der Literatur für die einzelnen Substanzen angegebenen Vorschriften aus. Phloroglucintrimethyläther kann direkt aus Phloroglucin dargestellt werden. (72). Die Ausbeuten liegen dann aber sehr viel niedriger, und deshalb zog ich vor, den Äther über das Triacetat darzustellen. Die Reinigung der Methyläther erfolgte bei den vollmethylierten Phenolen durch Vakuum- oder Wasserdampfdestillation. Die nicht vollmethylierten Acetophenone lassen sich durch Ausschütteln mit Sodalösung reinigen, wobei man die weniger methylierten Produkte und die Ausgangssubstanzen entfernen kann.

1.3. Darstellung der aromatischen Ketone

Die Synthese des Resacetophenons, Phloracetophenons und Phlorpropiophenons führte ich nach Art der Hoesch-Ketonsynthese (2) aus. Die Darstellung verläuft am besten mit Di- und Triphenolen und deren Methyläthern. Bei der Synthese des Phlorpropiophenons ließ sich das Ketimid nicht mit Schwefelsäure fällen, so daß es von mir sofort durch Kochen mit Wasser verseift wurde. Das Resacetophenon erhielt ich nur in einer relativ geringen Ausbeute, deshalb wurde für die Darstellung des Resacetophenondimethyläthers und des Phloracetophenontrimethyläthers die Methode nach Friedel-Crafts (33) benutzt. Den Phloracetophenontrimethyläther stellte ich nach dem von Gulati und Venkataraman (73) modifizierten Verfahren ohne Lösungsmittel her. Die Methoden, bei denen man mit Aluminiumchlorid arbeitet, haben allerdings den Nachteil, daß man mit Entmethylierungen rechnen (74) und daher anschließend mit Natronlauge ausschütteln muß.

1.4. Benzoylierung

Alle Benzoylierungen führte ich nach der Vorschrift von Mannich und Drauzburg (75) durch. Man darf aber nur Ansätze von etwa 10 - 15 g verwenden, um gute Ausbeuten zu erhalten. Löst sich die zu benzoylierende Substanz schlecht in Äther, so kann man etwas Dioxan zusetzen. Nach dem von Russell und Clark angegebenen Verfahren (21), kam ich nicht zu brauchbaren Ergebnissen.

1.5. Kondensation zu Chalkonen

Die Chalkone wurden nun aus den entsprechend substituierten und benzoylierten Ausgangsprodukten nach folgenden Methoden dargestellt. Das 4-Methoxychalkon und das 2',3,4,4',6'-Pentamethoxychalkon kondensierte ich warm und das 2',4,4'-Trimethoxychalkon, das 2'-Hydroxy-3,4,4',6'-tetramethoxychalkon und das 2'-Hydroxy-4,4'-dimethoxychalkon kalt nach dem basenkatalysierten Verfahren von Geissman und Clinton (29). Im sauren Milieu wurden die benzoylierten Chalkone dargestellt. Die reinen Benzoylchalkone konnte ich nicht durch Umkristalli-

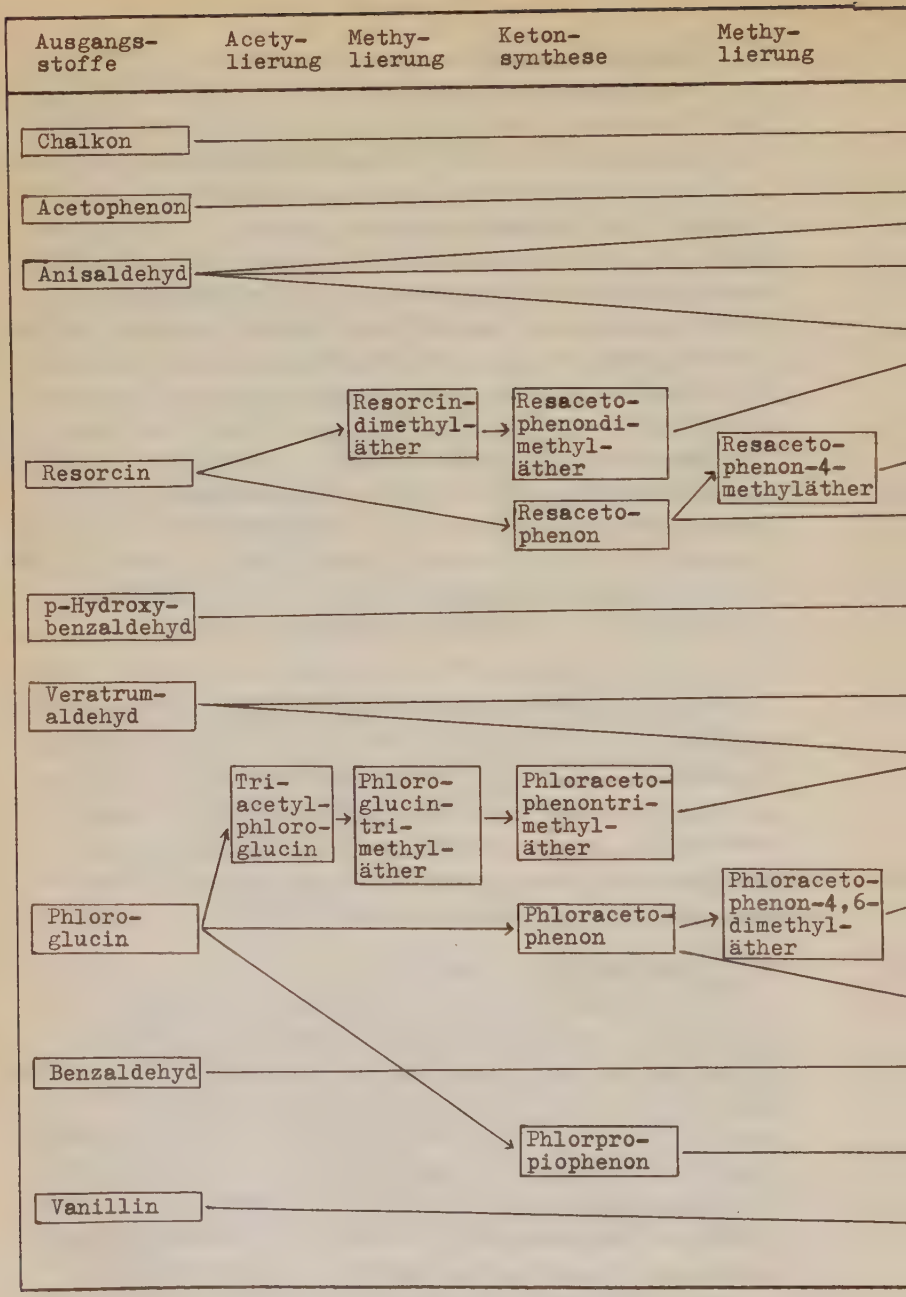


Abb. 2

Syntheseschema der Chalkone und Flavanone

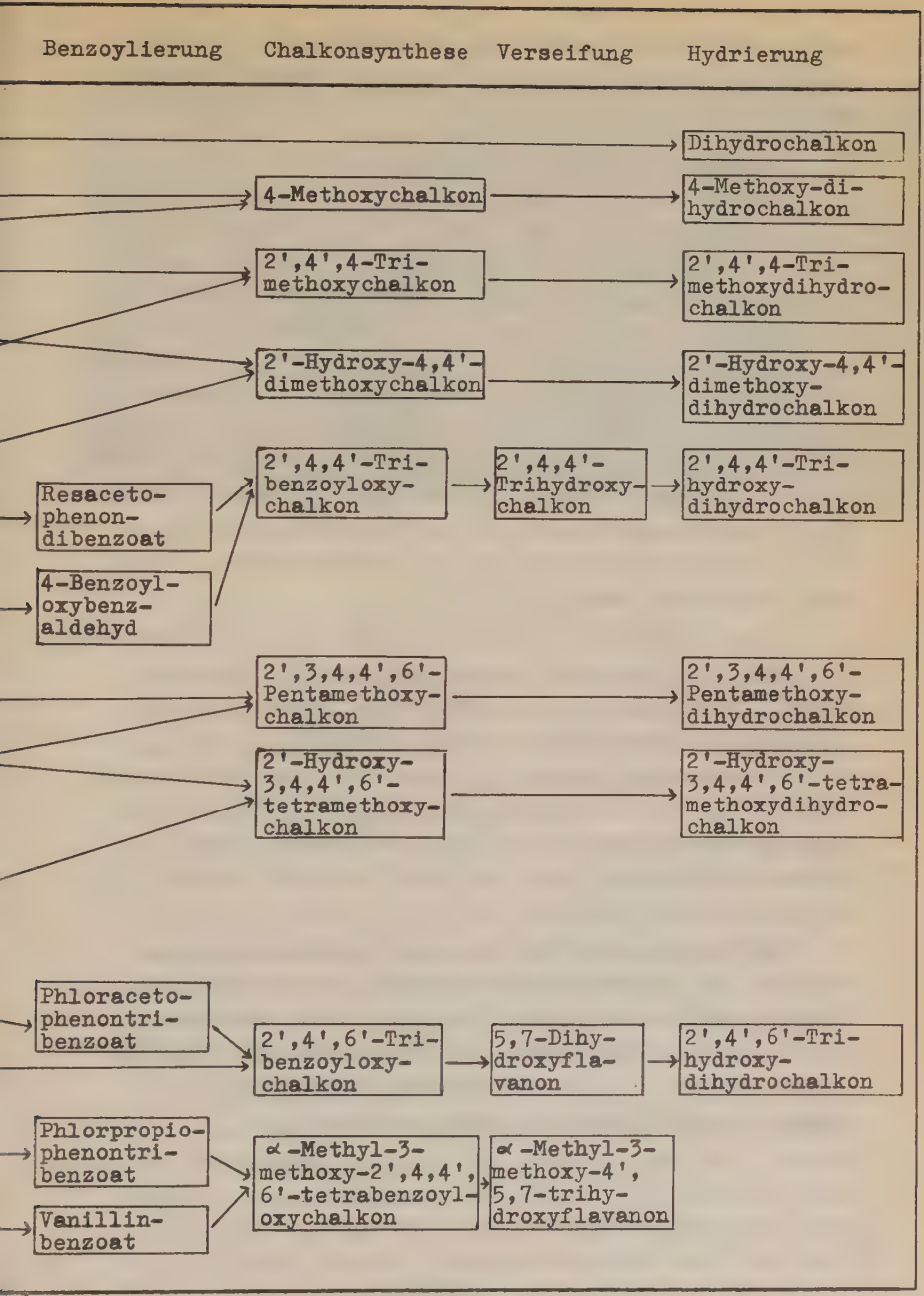


Abb. 2

Syntheseschema der Chalkone und Flavanone

sation aus Alkohol gewinnen. Ich mußte daher die Ausgangsprodukte durch Trennung über eine Kieselgelsäule entfernen.

1.6. Verseifung der Benzoyloxychalkone

Die benzoylierten Chalkone wurden nach dem Verfahren von Russell und Todd (50) verseift. Die Abtrennung der Benzoesäure habe ich nicht im Soxhlet, sondern durch Auswaschen mit heißem Wasser oder heißem Cyclohexan durchgeführt. Gereinigt wurden die Endprodukte durch Umkristallisation oder durch Trennung auf einer Polyamidsäule mit Methanol/Wasser-Gemischen. Die Benzoesäure läuft dabei vor und die Reaktionsprodukte nach. Aus dem 2',4,4'-Tribenzoyloxychalkon erhielt ich das entsprechende 2',4,4'-Trihydroxychalkon, während aus dem 2',4',6'-Tribenzoyloxychalkon und dem α-Methyl-3-methoxy-2',4,4',6'-tetrabenzoyloxychalkon die entsprechenden Flavanone entstanden waren.

Dieses Ergebnis verwundert nicht, da 2',6'-Dihydroxychalkone aus den schon vorher erwähnten Gründen sehr instabil sind und sich leicht zu den entsprechenden Flavanonen isomerisieren. Bei der Verseifung des 2',4',6'-Tribenzoyloxychalkons erhielt ich ebenso wie Shinoda und Sato (36) neben dem 5,7-Dihydroxyflavanon auch in kleinen Mengen das freie 2',4',6'-Trihydroxychalkon. Dieses Resultat war aber bei einem zweiten Versuch nicht reproduzierbar.

Den Beweis, daß die Flavanone entstanden waren, liefern die physikalischen Methoden. Das 5,7-Dihydroxyflavanon ist schon beschrieben. Es bildet farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 202-204°, was mit der Literatur übereinstimmt (36). Das Kernresonanzspektrum (Abb.3) zeigt die für Flavanone typischen Peaks.

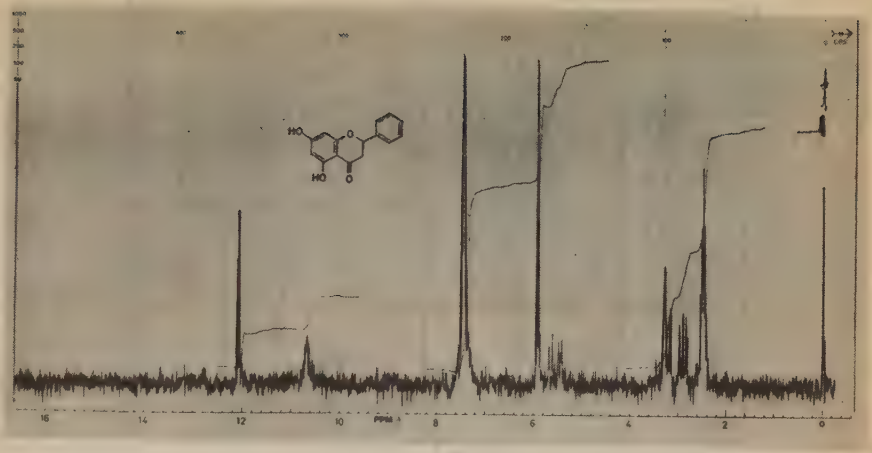


Abb. 3
NMR-Spektrum des 5,7-Dihydroxyflavanons

Die beiden Signale bei δ = 10,7 und 12,1 ppm stellen die Protonen der Hydroxylgruppen dar, wobei der Peak im niedrigerem Feld das chelatisierte Proton der Hydroxylgruppe in 5-Stellung wiedergibt. Die Ringprotonen des B-Rings erscheinen bei δ = 7,4 ppm und für den A-Ring bei δ = 5,9 ppm. Mit Ausnahme des Lösungsmittelpeaks bei δ = 2,5 ppm stellen die restlichen Peaks die für Flavanone charakteristischen Signale dar. Die beiden Protonen am C_3 und das Proton am C_2 ergeben bei jedem Flavanon ein typisches ABX-System. Das Proton am C_2 erscheint mit vier Linien bei δ = 5,5 ppm, während die anderen beiden Protonen als Multiplett zwischen δ = 2,8 und 3,5 ppm zu finden sind.

Das 3-Methyl-3'-methoxy-4',5,7-trihydroxyflavanon ist eine schwach bräunliche Substanz, die auf Kieselgelplatten im langwelligen UV-Licht bei 350 nm eine gelblich-grüne Fluoreszenz gibt. Hierdurch erhält man schon einen Hinweis auf die Flavanonstruktur. Das UV-Spektrum (Abb. 4) zeigt die typischen Merkmale aller Flavanone. Die Maxima liegen immer etwa bei 285 nm, außerdem besitzen die Absorptionskurven eine Schulter bei 320 nm (46).

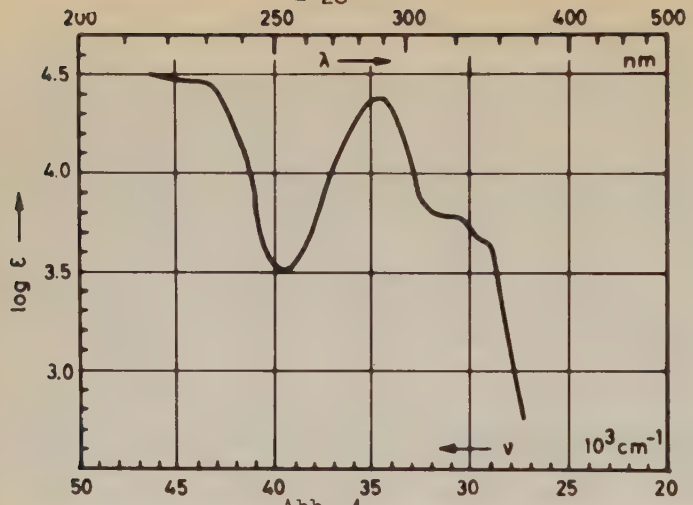


Abb. 4

UV-Spektrum des 3-Methyl-3'-methoxy-4',5,7-trihydroxy-flavanons

λ_{max}	252	287	320*	nm
ε_{max}	3270	22900	5920	$1\ Mol^{-1}\ cm^{-1}$
$lg\ \varepsilon_{max}$	3,514	4,36	3,773	

*) Inflexion

Das IR-Spektrum für das 3-Methylflavanon wird durch einige auffallende Absorptionsbanden gekennzeichnet (Abb.5). Die Banden bei 3410 und 3495 cm^{-1} geben die gebundenen bzw. freien Hydroxylgruppen wieder. Die breite Bande über 2500 cm^{-1} wird durch OH-Valenzschwingungen der intramolekularen Wasserstoffbrücke der 5-Hydroxyl- mit der Carbonylgruppe hervorgerufen. Aus dem gleichen Grunde ist die Carbonylbande zu niedrigeren Wellenzahlen verschoben. Dean (46) gibt für die Carbonylbande vom 5-Hydroxyflavanon die Wellenzahl $\nu = 1630\ cm^{-1}$ an. Eine eindeutige Zuordnung, ob die Flavanon- oder Chalkonform vorliegt, ist hier aber dennoch nicht möglich.

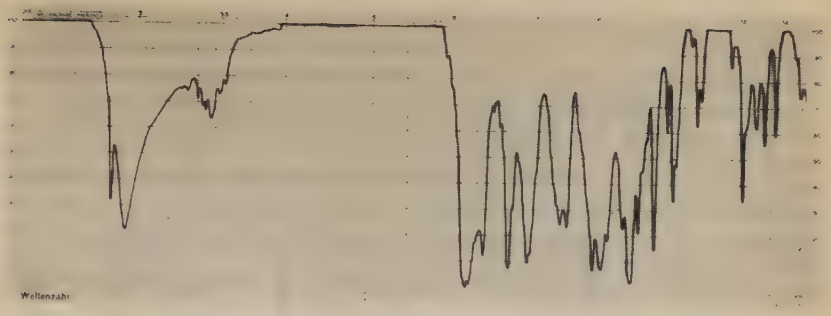


Abb. 5

IR-Spektrum des 3-Methyl-3'-methoxy-4',5,7-trihydroxy-flavanons

Wie das UV-Spektrum, so zeigt auch das NMR-Spektrum (Abb.8), daß es sich um das Flavanon handeln muß. Durch die α-Methylgruppe fehlt zwar das typische ABX-System. Man erhält deshalb für das Proton am C_2 ein Dublett bei δ = 5 ppm durch Kopplung mit dem Proton am C_3. Der Peak für dieses H-Atom ist seinerseits wieder durch Kopplung mit der Methylgruppe aufgespalten und ergibt daher bei δ = 3,3 ppm ein Multiplett. Außerdem ist das Signal durch die Methylgruppe in Gegensatz zu normalen Flavanonen um etwa 0,5 ppm ins höhere Feld verschoben. Der Peak der Methylgruppe wird durch Kopplung mit dem C_3-Proton zu einem Dublett aufgespalten. Die drei Peaks über δ = 8 ppm stellen die Protonen der Hydroxylgruppen dar, während die drei Signale zwischen δ = 5,6 und 8 ppm die Ringprotonen wiedergeben. Bei δ = 3,8 ppm erscheinen die H-Atome der Methoxygruppe.

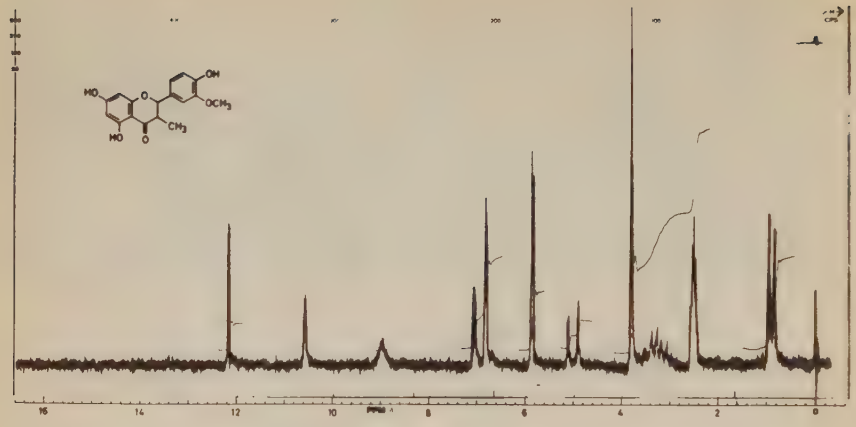
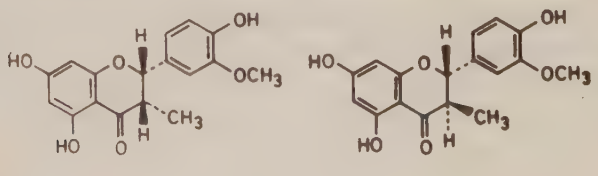


Abb. 6

NMR-Spektrum des trans-3-Methyl-3'-methoxy-4',5,7-trihydroxyflavanons

1.7. Stereochemie des 3-Methyl-3'-methoxy-4',5,7-trihydroxyflavanons

Bei der Synthese des 3-Methyl-3'-methoxy-4',5,7-trihydroxyflavanons wird das entsprechende benzoylierte Chalkon alkalisch verseift. In alkalischer Lösung liegt die Chalkonform vor, die dann beim Ansäuern spontan zum Flavanon cyclisiert. Der Ringschluß bewirkt nun, daß zwei Asymmetriezentren am C_2 und C_3 entstehen. Es sind nun also vier verschiedene optisch aktive Verbindungen möglich, und zwar ein Enantiomerenpaar, welches die Protonen am C_2 und C_3 cis zueinander zu stehen hat, und ein Anderes mit transständigen H-Atomen.



Betrachtet man sich das NMR-Spektrum der aus der Lösung auskristallisierten Verbindung (Abb. 6), so kann man feststellen, daß das Dublett bei δ = 5 ppm, welches dem Proton am C_2 entspricht, eine Kopplungskonstante von 12 Hz aufweist. Diese verhältnismäßig große Kopplungskonstante kann nur von einem dazu transständigem H-Atom hervorgerufen werden (76). Da das Spektrum kein zweites Dublett mit einer kleineren Kopplungskonstante für das Proton am C_2 enthält, kann hier nur das reine Enantiomerenpaar mit trans-Stellung der Protonen vorliegen.

Dennoch wird man bei einer Synthese nicht erwarten, daß die trans-Form so bevorzugt ist, daß überhaupt keine cis-Verbindung entsteht. Deshalb verseifte ich das benzoylierte Chalkon noch einmal. Das Reaktionsgemisch wurde wie bei der Synthese aufgearbeitet. Ich ließ diesmal aber nicht Auskristallisieren, sondern dampfte die Fraktionen, die den im langwelligen UV-Licht gelb-grün fluoreszierenden Fleck enthielten, ein. Beim NMR-Spektrum dieses Produkts (Abb. 7) findet man jetzt bei δ = 5,5 ppm

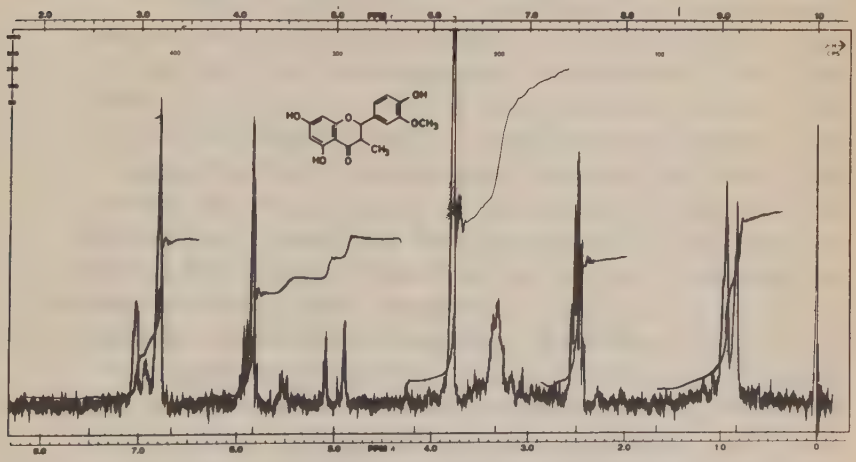
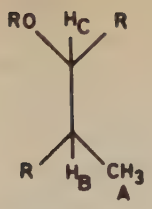


Abb. 7

NMR-Spektrum eines Gemisches aus cis- und trans-3-Methyl-3'-methoxy-4',5,7-trihydroxyflavanon

ein zweites Dublett für das Proton am C_2 mit einer Kopplungskonstanten von 3,5 Hz.

Diese Kopplungskonstante entsteht aus einer cis-Kopplung mit dem Proton am C_3. Aus dem Integral ergibt sich, daß das Verhältnis der cis- zur trans-Form etwa 1:3 ist. Wenn hier also ein Gemisch aus beiden Enantiomerenpaaren vorliegt, müßte sich das Multiplett bei δ = 3,3 ppm und evtl. auch das Dublett der Methylgruppe bei δ = 0,9 ppm verändern.
Da die drei beteiligten Protonengruppen jeweils eine große chemische Verschiebung zueinander besitzen, kann man für das Multiplett nach den Regeln erster Ordnung ein Spaltungsmuster zeichnen. Setzt man einmal die trans- und einmal die cis-Kopplungskonstante ein, so erhält man das Muster der Abb. 8. Die chemische Verschiebung des Protons am C_3 bei trans- bzw. cis-Stellung ist offenbar sehr gering, so daß man den Versuch unternehmen kann, beide Spaltungsmuster übereinander zu zeichnen. Man erhält dabei, wenn man berücksichtigt, das beide Enantiomerenpaare im Verhältnis 1:3 vorkommen, eine Anhäufung von Linien in der Mitte des Signals. Vergleicht man diese theoretischen Vorhersagen mit den Spektren in Abb. 6 und 7, so sieht man, daß die für die reine trans-Form erwarteten sechs Linien vorhanden sind, während bei dem Gemisch ein schlecht aufgelöstes Signal entstanden ist, was auf die Anhäufung von Linien im Zentrum zurückzuführen wäre. Einschränkend muß aber gesagt werden, daß die Integrale für die beiden Multipletts jeweils doppelt so groß sind, als man sie erwarten sollte, was wahrscheinlich auf die Anwesenheit geringer Mengen Wasser hinweist. Dieses Signal läßt daher keine eindeutige Aussage zu.
Das Signal der Methylgruppe bei δ = 0,9 ppm besteht in Abb. 5 bei der reinen trans-Verbindung aus einem Dublett ohne weitere Aufspaltung. In Abb. 6 dagegen besitzen die beiden Hauptlinien jeweils eine Nebenlinie mit sehr geringer Verschiebung in das niedrigere Feld. Diese Nebenlinien, die die Signale der Methylgruppe der cis-Form darstellen, lassen sich durch Spreizung des Spektrums noch



J_{AB} = 6,5 Hz

$J_{BC\ trans}$ = 12 Hz

$J_{BC\ cis}$ = 3,5 Hz

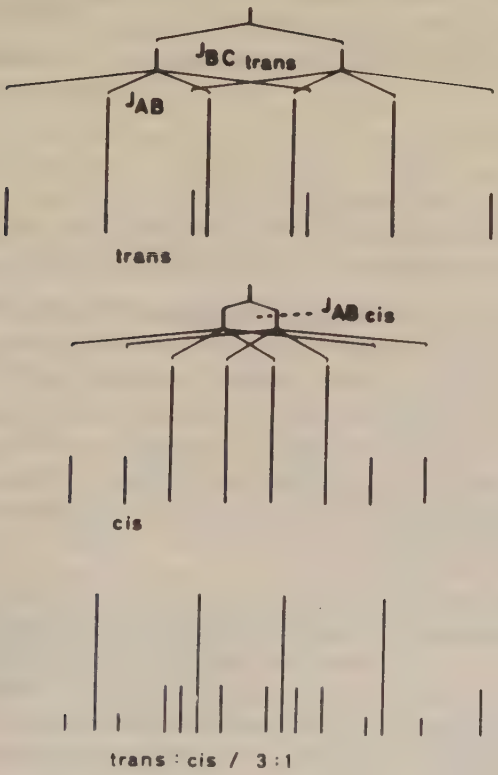


Abb. 8

Spaltungsmuster der trans- und cis-Form des Protons am C_3

verdeutlichen (Abb. 9). Man kann erkennen, daß die Peaks zum niedrigeren Feld hin flacher abfallen.

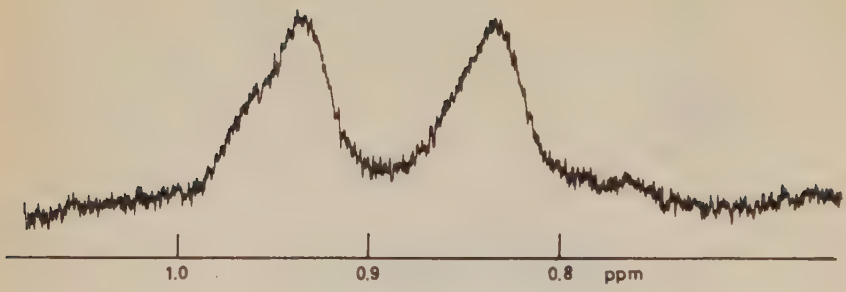


Abb. 9

Gespreiztes NMR-Spektrum des Gemisches von cis- und trans-3-Methyl-3'-methoxy-4',5,7-trihydroxyflavanon

Den letzten Beweis für die Anwesenheit beider Verbindungen im Spektrum der Abb. 6 liefert die Integration. Addiert man die Integrale der beiden Dubletts bei δ = 5 und 5,5 ppm, die der trans- und cis-Verbindung entsprechen, und setzt die Summe gleich eins, so erhält man zur Methyl- ebenso wie zur Methoxygruppe und zu den drei Protonen des B-Rings das Verhältnis 1:3. Zu den beiden Protonen des A-Rings ist das Verhältnis 1:2.

Chromatographisch ließen sich die beiden Enantiomerenpaare in den Systemen Cyclohexan/Essigester/Methanol im Verhältnis 6:3:1 und Chloroform/Essigester im Verhältnis 3:1 auf Kieselgel sowie in Methanol/Wasser im Verhältnis 6:4 auf Polyamid weder auf Säulen noch auf Platten trennen. Die Isolierung scheint aber durch fraktioniertes Umkristallisieren möglich zu sein, da ich ja bei der ersten Kristallisation das reine trans-Produkt erhalten habe.

2. Zur Frage des Vorkommens des Olivins in Olivenblättern

2.1. Möglichkeiten zum Nachweis des Olivins

Wie schon beschrieben ist mir die Synthese des Olivins, also des α-Methyl-3-methoxy-2',4,4',6'-tetrahydroxychalkons, aus den schon erwähnten Gründen nicht gelungen,

sondern ich erhielt immer das entsprechende Flavanon. Daher habe ich nun versucht, das Flavanon nach den Vorschriften von Shimokoriyama (44) in das entsprechende Chalkon zu verwandeln. Auch das gelang mir nicht, es entstand jeweils nur das Ausgangsprodukt. Shimokoriyama hat in seiner Arbeit allerdings die 7-Glykoside vom 5-Hydroxyflavanon verwendet, die offenbar schneller kristallisieren und vielleicht auch durch ihre Molekülgröße nicht so schnell isomerisieren. Außerdem stand mir nur 0,1 g meines Flavanons zur Verfügung, während in der Literatur 1 g verwendet wurde, um die Isomerisierung durchzuführen.

Dennoch ist es möglich, auch ein freies 2',6'-Dihydroxychalkon kristallin zu erhalten. Sauer und Hänsel (77) und Bohm (78) haben jeweils aus pflanzlichen Material ein 2',6'-Dihydroxychalkon isolieren können und kristallin erhalten. Sie fanden aber gleichzeitig in viel größeren Mengen das entsprechende Flavanon. Bohm konnte sogar nachweisen, daß sich das Chalkon genuin in der Pflanze befindet und sich dann bei normaler Aufarbeitung fast vollständig zum Flavanon isomerisiert. Auch Sauer und Hänsel berichten, daß das Flavanon erst während der Isolierung entsteht. Ebenso ist es mir gelungen, bei der Synthese des 5,7-Dihydroxyflavanons nicht nur das Flavanon, sondern auch in sehr geringer Menge das 2',4',6'-Trihydroxychalkon in kristalliner Form zu erhalten. Bei zwei weiteren Versuchen, eine größere Menge dieses Chalkons darzustellen, konnte ich das Ergebnis jedoch nicht reproduzieren.

Aus diesen Ergebnissen und aus dem Verhalten der 5-Hydroxyflavanone, welches schon eingangs beschrieben wurde, muß man folgern, daß die Isolierung eines 2',6'-Dihydroxychalkons mehr oder weniger zufällig neben dem entsprechenden Flavanon erfolgt. Das heißt, wenn man ein 2',6'-Dihydroxychalkon findet, muß auch, bei normaler Aufarbeitung des Pflanzenmaterials, das entsprechende Flavanon vorhanden sein.

Auf Grund dieser Überlegungen versuchte ich nun, das von mir synthetisierte 3-Methyl-3'-methoxy-4',5,7-trihydroxyflavanon in den Blättern von Olea europaea nachzuweisen. Hierbei ist zu beachten, daß ich bei der Synthese ein Gemisch aus allen optisch aktiven Isomeren erhalten habe, während in der Pflanze vielleicht nur eine Form vorhanden ist. Erfolgt die Isomerisierung tatsächlich erst während der Aufarbeitung, so wird man wie bei der Synthese zu zwei Enantiomerenpaaren kommen. Bei einer enzymatischen Cyclisierung in der Pflanze würde man hingegen ein optisch aktives cis- oder trans-Produkt erwarten. In vielen Pflanzen findet aber die Cyclisierung nicht durch Fermentkatalyse, sondern durch spontane Einstellung des Gleichgewichts statt, so daß optisch inaktive Flavanone entstehen (79). Bei den vergleichbaren Flavanonolen sind in der Natur nur Verbindungen mit trans-Konfiguration gefunden worden (80), so daß es sehr wahrscheinlich ist, daß das Olivinflavanon auch in trans-Stellung vorkommt. Um aber dennoch sicher zu gehen, daß keines der beiden Enantiomerenpaare übersehen wird, werden anschließend beim chromatographischen Vergleich nur Fließmittel verwendet, bei denen die Isomeren nicht getrennt werden.

2.2. Extraktion der Olivenblätter und der Vergleich mit synthetischem 3-Methyl-3'-methoxy-4',5,7-trihydroxyflavanon

Die Olivenblätter extrahierte ich zuerst mit Petroläther, um einen Teil der fettartigen Substanzen zu entfernen. Anschließend zog ich die Blätter, ebenso wie Bočková, Holubek und Čekan (5), mit Äthanol aus. In diesem äthanolischen Auszug müßte sich die Verbindung zum Flavanon isomerisieren, wenn sie genuin als Chalkon vorgelegen hätte. Den Auszug dampfte ich zur Trockene ein und extrahierte den Trockenextrakt mit Methanol. Dabei blieb ein weiterer Teil der fettartigen Substanzen ungelöst zurück. Die methanolische Lösung dampfte ich weitgehend ein und chromatographierte sie auf einer Polyamidsäule. Zu einer Grobtrennung des Extraktes

erschien Polyamid als geeignet, da es sich zur Trennung von Flavonoiden sehr bewährt hat und weil es auch von den Autoren des Olivins verwendet wurde. Außerdem gibt Neu (81) an, daß sich Flavanone mit 50%igem Methanol gut auf Polyamidsäulen trennen lassen. Die Säule wurde mit einer steigenden Konzentration eines Methanol/Wasser-Gemisches eluiert, weil sich das synthetisierte Flavanon gut im Methanol, nicht aber in Wasser löste. Wenn das Flavanon im Extrakt enthalten ist, so müßte es in einer Fraktion anfallen. Die einzelnen Fraktionen chromatographierte ich auf Kieselgelplatten, wobei ich jeweils einen Vergleichsfleck meines synthetischen Produkts mit auftrug. Ich konnte keinen Fleck entdecken, der dem meines Flavanons glich, zumal die Verbindung, wie schon beschrieben, im langwelligen UV-Licht bei 350 nm schön gelblich-grün fluoresziert und daher leicht zu erkennen ist.

Da in den einzelnen Fraktionen der Grobtrennung jeweils mehrere Substanzen enthalten waren und manchmal ein Produkt gegenüber anderen stark überwog, so daß das gesuchte Flavanon vielleicht überdeckt wurde, führte ich noch eine weitere Trennung durch. Die einzelnen Fraktionen wurden nun über eine Kieselgelsäule getrennt. Die hier anfallenden Fraktionen chromatographierte ich wiederum auf Kieselgelplatten. Ich konnte auch jetzt keinen Fleck finden, der in dem Rf-Wert und in der Fluoreszenz mit meinem synthetischen Flavanon übereinstimmte. Da aber manchmal ein Fleck den gleichen Rf-Wert aufwies wie das Flavanon, und dadurch die Fluoreszenz vielleicht überdeckt wurde, benutzte ich dann ein zweites Fließmittelsystem. Die Rf-Werte verschoben sich dann immer so, daß ich eindeutig feststellen konnte, daß das Flavanon nicht enthalten war. Diese zweite Trennung führte ich auch mit dem Petrolätherauszug durch, da Flavanone manchmal von Fetten gut gelöst werden; ich konnte aber auch hier kein positives Ergebnis feststellen.

Um ganz sicher zu gehen, daß sich das Flavanon nicht während der Aufarbeitung zersetzt oder vielleicht an Poly-

amid oder Kieselgel adsorbiert bleibt, habe ich mit einigen Milligrammen des Flavanons die vorher beschriebene Auftrennung durchgeführt. Ich löste die Substanz in einer größeren Menge Wasser, dampfte die Lösung ein und gab den Rückstand auf eine Polyamidsäule. In dem Eluat konnte ich das Flavanon wiederfinden. Das Eluat wurde wiederum eingedampft und wie beschrieben der zweiten Trennung über Kieselgel unterzogen. Auch hier konnte ich das Flavanon aus dem Durchlauf zurückgewinnen. Zum Schluß stellte ich noch eine Mischung aus etwas Flavanon mit methanolischen Olivenblätterextrakt her und chromatographierte dieses Gemisch über eine Kieselgelsäule. Aus dem Eluat konnte ich wiederum einwandfrei mein synthetisches Flavanon isolieren.

Da ich das 3-Methyl-3'-methoxy-4',5,7-trihydroxyflavanon in dem Olivenblätterextrakt nicht nachweisen konnte, erscheint es unwahrscheinlich, daß das Olivin mit der angegebenen Struktur in den Blättern von Olea europaea vorkommt.

3. Hydrierung der Chalkone und Flavanone

3.1. Hydrierung der Chalkone

Die katalytischen Hydrierungen der Chalkone mit elementaren Wasserstoff führten oft nicht zu den gewünschten Dihydrochalkonen, sondern zu stärker hydrierten Produkten, da die Carbonylgruppe mit angegriffen wird. Will man diese Nebenreaktion verhindern, so muß man die Reaktion nach der entsprechenden Wasserstoffaufnahme abbrechen, wobei man dann aber oft zu schlechten Ausbeuten kommt. Wie schon erwähnt, haben Kindler und Lührs (3) ein Verfahren zur katalytischen Hydrierung entwickelt, bei dem man ohne elementaren Wasserstoff auskommt. Sie benutzten als Wasserstoffdonatoren Terpene und als Katalysator 10% Palladium/Kohle. Der apparative Aufwand ist bei dieser Art der Hydrierung natürlich sehr viel geringer als bei Verwendung von Wasserstoff.

Angeregt von dieser Arbeit, versuchte ich Chalkone mit Cyclohexen als Wasserstoffdonator bei Anwesenheit von 10 % Palladium/Kohle zu hydrieren, wobei ich zu sehr guten Ergebnissen kam. Ich benutzte das Chalkon und den Katalysator immer etwa im Verhältnis 10:1 in Cyclohexen ohne weiteres Lösungsmittel. Löste sich das Chalkon nicht sofort in Cyclohexen, so doch nach einiger Zeit in der Hitze. Nach Beendigung der Reaktion kann der Katalysator abfiltriert werden und man erhält oft das Dihydrochalkon direkt durch Auskristallisation aus dem Lösungsmittel. Entstehen keine Kristalle, dampft man das Cyclohexen ab und kristallisiert aus einem geeigneten Lösungsmittel um. Diese Methode hat den großen Vorteil, daß auch bei sehr langer Hydrierungszeit die Carbonylgruppe des Chalkons nicht angegriffen wird. Außerdem erhält man sehr gute Ausbeuten von meist sehr reinen Dihydrochalkonen (Tab. 2).

Bei der Hydrierung tritt als Nebenreaktion natürlich eine Disproportionierung des Cyclohexens ein. Es hat sich nach 12 Std. Reaktionszeit praktisch vollständig zum Cyclohexan und Benzol umgesetzt. Man muß dann die Reaktion abbrechen oder frisches Cyclohexen zusetzen. Kindler und Lührs haben neben dem Wasserstoffdonator meist ein zweites Lösungsmittel verwendet, wobei sie beobachten konnten, daß die Disproportionierung der Terpene stark zurückgedrängt wurde. Ich habe trotzdem in reinem Cyclohexen gearbeitet, weil die verhältnismäßig lange Reaktionszeit weniger auf die Disproportionierung als auf die niedrige Siedetemperatur des Cyclohexens (Kp. = 83°) zurückzuführen ist.

Die Reaktionsdauer hängt stark vom Katalysator ab. Er sollte nicht älter als drei Monate sein. Betrachtet man sich die Struktur der Verbindung, so kann man feststellen, daß vollmethylierte Chalkone leichter zu hydrieren sind als Verbindungen mit freien Hydroxylgruppen. Und zwar nimmt die Reaktionszeit mit der Anzahl der Hydroxylgruppen zu und die Ausbeute ab. Bei der Hydrierung

Ausgangs-produkte	Dihydro-chalkone	Reak-tions-zeit in h	Aus-beute in %	Schmelz-punkte	Schmelz-punkte in der Literatur
Chalkon	Dihydro-chalkon I	4	90	70-71°	72-73° (82)
4-Methoxy-chalkon	4-Methoxy- II	4	95	64-65°	65,5 (83)
2'-Hydroxy-4,4'-di-methoxy-chalkon	2'-Hydroxy-4,4'-di-methoxy- III	12	90	47°	58-60° (?) (84)
2',4,4'-Trimethoxy-chalkon	2',4,4'-Trimethoxy- IV	4	90	74°	71-73° (85)
2'-Hydroxy-3,4,4',6'-tetra-methoxy-chalkon	2'-Hydroxy-3,4,4',6'-tetra-methoxy- V	12	95	127°	125-126° (18)
2',4,4'-Tri-hydroxy-chalkon	2',4,4'-Tri-hydroxy- VI	12	65	157,5-158,5°	157-159° (86)
2',3,4,4',6'-Penta-methoxy-chalkon	2',3,4,4',6'-Penta-methoxy- VIII	5	90	52-54°	91° (?) (55)
5,7-Di-hydroxy-flavanon	2',4',6'-Trihydroxy- VII	15	50	142°	139-140° (87)
Naringenin	2',4,4',6'-Tetrahydroxy-(Phloretin) IX	15	15	258-261°	257-264° (88)

Tabelle 2

Hydrierung der Chalkone und Flavanone

stärker hydroxylierter Chalkone kann als Nebenprodukt in geringen Mengen das entsprechende Flavanon entstehen. Ich erhielt bei der Hydrierung des 2',4,4'-Trihydroxychalkons 10 % Flavanon. Das NMR-Spektrum (Abb. 10) beweist die Flavanonstruktur des Nebenprodukts ebenso wie die Übereinstimmung des Schmelzpunkts mit der Literatur. Das Spektrum enthält das für Flavanone typische ABX-System der Protonen am C_2 und C_3 bei δ = 2,7 - 3,2 ppm und δ = 5,2 - 5,6 ppm.

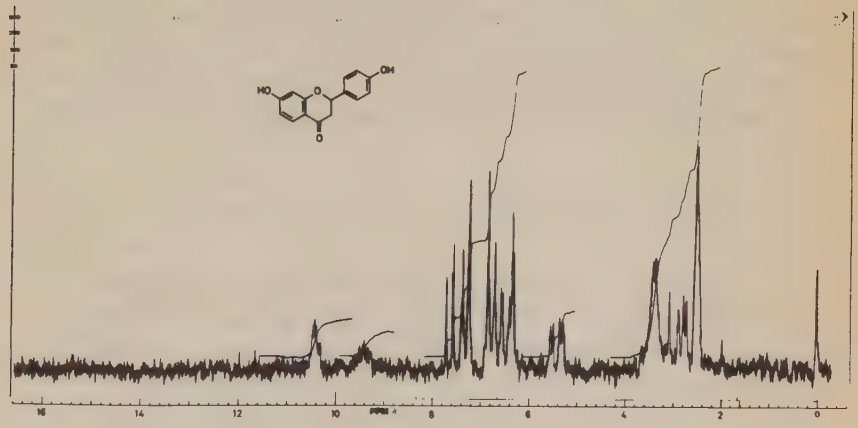


Abb. 10
NMR-Spektrum des 4',7-Dihydroxyflavanons

Alle Spektren der Dihydrochalkone werden in den Abschnitten 4.3. und 4.4. diskutiert.

Zwei Schmelzpunkte weichen erheblich von den in der Literatur angegebenen Werten ab. Beim 2',3,4,4',6'-Pentamethoxydihydrochalkon ist die Struktur durch Elementaranalyse, NMR- und IR-Spektren (Abb. 18) gesichert. Das Massenspektrum hat den Molekülpeak bei m/e = 360, was dem Molekulargewicht der Verbindung entspricht;

außerdem ist das Schlüsselbruchstück, der A-Ring mit der Carbonylgruppe, bei m/e = 195 zu finden. Das 2'-Hydroxy-4,4'-dimethoxydihydrochalkon ist ebenfalls als solches mit NMR- und IR-Spektren (Abb. 13) festgelegt.

Die Hydrierung des 2',4',6'-Tribenzoyloxychalkons ist mir mit diesem Verfahren nicht gelungen. Wahrscheinlich ist die Wasserstoffanlagerung hier sterisch behindert. Nach dem von Kindler und Lührs (3) angegebenen Reaktionsmechanismus wird der Wasserstoff direkt vom Donator, also hier dem Cyclohexen, auf das Chalkon übertragen, indem intermediär Wasserstoffbrücken zwischen dem Donator und Akzeptor entstehen. Außerdem lassen sich grundsätzlich Doppelbindungen in großen Molekülen schlechter hydrieren als in kleineren.

3.2. Hydrierung der Flavanone

Da sich das benzoylierte Chalkon nicht hydrieren ließ, versuchte ich das durch Verseifung entstandene 5,7-Dihydroxyflavanon zum Dihydrochalkon zu hydrieren. Wahrscheinlich findet ja, wie schon beschrieben, bei dieser Art der Hydrierung keine Hydrogenolyse statt, sondern das Flavanon isomerisiert zuerst zum Chalkon, um dann zum Dihydrochalkon umgesetzt zu werden. Um die Isomerisierung zu erleichtern, wurde die Reaktion nicht in reinem Cyclohexen, sondern unter Zusatz von Äthanol durchgeführt. Eine quantitative Umsetzung des Flavanons ist sicherlich nicht möglich. Ich erhielt daher nur eine Ausbeute von 50 %. Bei dem Versuch, Naringenin zu hydrieren, entstanden nur 15 % Phloretin. Der Rest bleibt jeweils unumgesetzt und wird am besten über eine Kieselgelsäule abgetrennt. Diese Methode scheint zur Hydrierung von Flavanonen nicht sehr geeignet zu sein, zumal dann, wenn viele Substituenten

vorhanden sind.

Da ich nur sehr wenig Phloretin aus dem Naringenin erhalten hatte, verseifte ich Phlorizin, um mehr Substanz für die analytische Untersuchung zu erhalten.

4. Analytik der Dihydrochalkone

4.1. Dünnschichtchromatographische Methode

4.1.1. Allgemeines

Die von mir dargestellten Dihydrochalkone wurden auf ihr dünnschichtchromatographisches Verhalten hin untersucht, wobei sie mit einigen Flavanonen, die bei der Synthese angefallen waren, verglichen werden. In Tabelle 3 sind die R_f-Werte für zwei Fließmittelsysteme angegeben. Die Numerierung der Substanzen soll für alle weiteren Untersuchungen gelten. Beim ersten Fleißmittel kann man beobachten, daß die R_f-Werte der Dihydrochalkone mit steigender Substituentenzahl abnehmen, wobei im Allgemeinen die Hydroxylgruppen einen größeren Effekt als die Methoxygruppen aufweisen. Für die Flavanone ließ sich eine derartige Regelmäßigkeit nicht erkennen. Auffallend ist, daß die Flavanone mit Phloroglucinstruktur im A-Ring im langwelligen UV-Licht bei 350 nm auf Kieselgelplatten fluoreszieren.

Die Identifizierung der Dihydrochalkone soll mit Hilfe geeigneter Sprühreagenzien versucht werden. Als Angriffspunkt bietet sich zunächst die Carbonylgruppe, wobei man vielleicht mit Sprühmitteln für Ketone eine Differenzierung zu den Flavanonen erreichen könnte. Weiterhin besteht die Möglichkeit, die Dihydrochalkone mittels oxydierender Verbindungen in die Chalkone zurückzuverwandeln, die dann als gelbe Flecke sichtbar würden. Eine Farbreaktion könnte auch mit Hilfe von Metallkomplexen erreicht werden. Schließlich sollen einige charakteristische Sprühreagenzien für Flavanone benutzt werden, um eine Unterscheidung zu ermöglichen.

Verbindung	Substituenten		R_f - Werte		
	OH	OCH_3	System 1	UV 350 nm	System 2
Dihydrochalkone					
I Dihydrochalkon	-	-	0,74	-	0,39
II 4-Methoxy-	-	4	0,70	-	0,39
III 2'-Hydroxy-4,4'-dimethoxy-	2'	4,4'	0,64	-	0,23
IV 2',4,4'-Trimethoxy-	-	2',4,4'	0,52	-	0,36
V 2'-Hydroxy-3,4,4',6'-tetramethoxy-	2'	3,4,4',6'	0,39	-	0,32
VI 2',4,4'-Trihydroxy-	2',4,4'	-	0,30	-	0,19
VII 2',4',6'-Trihydroxy-	2',4',6'	-	0,29	-	0,10
VIII 2',3,4,4',6'-Pentamethoxy-	-	2',3,4,4',6'	0,23	-	0,68
IX 2',4,4',6'-Tetrahydroxy-(Phloretin)	2',4,4',6'	-	0,15	-	0,14
Flavanone					
X 5,7-Dihydroxy-	5,7	-	0,51	gelbl.	0,20
XI 3-Methyl-3'-methoxy-4',5,7-trihydroxy-	4',5 7	3'	0,31	gelbl.	0,25
XII 4',5,7-Trihydroxy-(Naringenin)	4',5 7	-	0,29	gelbl.	0,22
XIII 4',7-Dihydroxy-	4',7	-	0,21	-	0,29
XIV 5,7-Dimethoxy-	-	5,7	0,21	bläul.	0,29

Tabelle 3
Rf-Werte der untersuchten Dihydrochalkone und Flavanone
System 1: Cyclohexan/Essigester (6:4) auf Kieselgel
System 2: Methanol/Wasser (3:1) auf Polyamid

4.1.2. Mit Ketonreagenzien

Die Dihydrochalkone sind chemisch ß-Phenylacetophenone oder Phenyl-phenyläthyl-ketone, sie sollten daher mit Ketonreagenzien die entsprechenden Färbungen liefern. Außerdem müßte eine Unterscheidung zu den Flavanonen möglich sein, da diese ja nicht einfache aromatische Ketone darstellen, sondern den γ-Pyronen ähnlich sind. Alle Untersuchungen wurden auf Kieselgelplatten durchgeführt.

Zuerst versuchte ich, die Legal'sche Probe (89) für die Dünnschichtchromatographie zu nutzen. Die Platten wurden mit verschieden konzentrierten Nitroprussidnatriumlösungen besprüht. Teilweise wurde die Natronlauge gleich zugesetzt oder aber extra als zweite Sprühlösung benutzt. Ich erhielt bei allen Versuchen keine gefärbten Flecke. Bei der Verwendung von o-Dianisidin lieferten alle Substanzen bei der Betrachtung unter kurz- und langwelligem UV-Licht nur unspezifische dunkle Flecke.

Etwas besser lassen sich die in Tab. 4 aufgeführten Sprühmittel zur Differenzierung heranziehen.

Verbindungen	2,4-Dinitrophenylhydrazin	Vanillin-Schwefelsäure	Vanillin-p-Toluolsulfonsäure
I	gelb		braunviolett
II	gelb		grün
III	schwach gelb		rosa
IV	gelb		violett
V	-		dunkelrot
VI	schwach gelb		rosa
VII	schwach gelb		hellrot
VIII	schwach gelb	alle	violett
IX	-	färben	rosa
X	-	sich	dunkelrot
XI	-	orange	dunkelrot
XII	-	bis	dunkelrot
XIII	-	dunkel-	rotbraun
XIV	-	rot	hellrot

Tabelle 4

Farbreaktionen der Dihydrochalkone und Flavanone mit Ketonreagenzien

Mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin reagieren die wenig substituierten Dihydrochalkone am besten, wobei offenbar Methoxygruppen nicht so stark stören wie Hydroxylgruppen. Die am stärksten substituierten Dihydrochalkone und alle Flavanone liefern keine gelben Flecke. Benutzt man Vanillin-Schwefelsäure oder Vanillin-p-Toluolsulfonsäure, so erhält man sowohl mit den Dihydrochalkonen als auch mit den Flavanonen gute Reaktionen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Ketonreagenzien keine eindeutige Unterscheidung zwischen Flavanonen und Dihydrochalkonen zulassen, da entweder beide Verbindungsklassen gleich reagieren oder nur die sehr wenig substituierten Dihydrochalkone eine eindeutige Identifizierung möglich machen.

4.1.3. Mit Oxydationsmitteln

Eine Dehydrierung der Dihydrochalkone mit Oxydationsmitteln sollte zu den entsprechenden Chalkonen führen. Da alle Chalkone gelb gefärbt sind, müßte man sie auf Chromatogrammen mit dieser Reaktion sichtbar machen können.

Dihydrochalkone lassen sich mit Selendioxid in Amylalkohol leicht zu den entsprechenden Chalkonen dehydrieren. Bei 2'-Hydroxydihydrochalkon führt diese Reaktion allerdings sofort zu den entsprechenden Flavonen (85). Am Beispiel des 2',3,4,4',6'-Pentamethoxydihydrochalkons habe ich diese Dehydrierung durchgeführt und das entsprechende Chalkon in guter Ausbeute bei Anwendung einer kurzen Reaktionszeit erhalten. Deshalb versuchte ich dieses Verfahren für die Dünnschichtchromatographie zu nutzen. Die Kieselgelplatten wurden mit einer Selendioxidlösung besprüht und anschließend auf 130° erhitzt. Es entstanden sowohl für die Flavanone als auch für die Dihydrochalkone gelbe bis orange Flecke, während Verunreinigungen und andere Verbindungen nur schmutzig braune Oxydationsprodukte ergaben. Es ist da-

her anzunehmen, daß auch die Flavanone zu den entsprechenden Flavonen oxydiert wurden. Ein Versuch, die aliphatische Doppelbindung der entstandenen Chalkone durch erneutes Besprühen der Platten mit Fluorescein-Natrium-Lösung und anschließendes Behandeln mit Bromdampf nachzuweisen, führte zu keinem brauchbaren Ergebnis (90).

Eine andere Möglichkeit bietet eine Dehydrierung mit elementarem Schwefel (91). Hierbei muß man nach dem Besprühen mit einer Schwefellösung die Platten 20 Min. auf 190° erhitzen. Die Temperatur ist recht hoch und wird daher sicher nicht von allen Substanzen vertragen. Ich erhielt aber die gleichen gelben bis orangen Flecke, wie bei der Dehydrierung mit Selendioxid.

Ein dritter Versuch zur Dehydrierung führte auch nicht zu einer Differenzierung zwischen Flavanonen und Dihydrochalkonen. Hierbei wurden die Kieselgelplatten mit einer Cer-IV-sulfatlösung besprüht und kurz erhitzt. Auf gelbem Untergrund liefern die untersuchten Substanzen fast weiße Flecke mit braunem Kern, die aber vollständig unspezifisch sind, da sie auch von anderen Substanzgruppen erhalten werden.

Die Dehydrierung der Dihydrochalkone und Flavanone führt mit Selendioxid und mit elementarem Schwefel offenbar in beiden Fällen zu den entsprechenden Chalkonen und Flavonen, so daß sich keine Unterscheidungsmöglichkeit ergibt.

4.1.4. Als Metallkomplexe

Viele Flavonoide bilden mit Metallen gefärbte Komplexe. Es soll daher auch untersucht werden, in wie weit die Dihydrochalkone auf Dünnschichtchromatogrammen Metallkomplexe ergeben. In Tab. 5 sind die Färbungen der einzelnen Substanzen bei Anwendung verschiedener Sprühmittel wiedergegeben. Als Sprühmittel wurden Ammoniumeisen-III-sulfat-, Aluminiumchlorid- und Antimon-III-chloridlösungen verwendet.

Verbindungen	Ammoniumeisen-III-sulfat	Aluminiumchlorid UV-Licht 350 nm	Aluminiumchlorid Tageslicht	Antimon-III-chlorid UV-Licht 350nm
I	-	-	-	-
II	-	-	-	-
III	-	blau	-	blau
IV	-	-	-	-
V	-	schwach gelb	-	gelbgrün
VI	schwach braunrot	blau	graubraun	blau
VII	schwach braunrot	schwach gelb	graubraun	gelbgrün
VIII	-	-	-	-
IX	schwach braunrot	-	graubraun	gelbgrün
X	braunrot	gelb	graubraun	gelbgrün
XI	braunrot	gelb	graubraun	gelbgrün
XII	braunrot	gelb	graubraun	gelbgrün
XIII	schwach braunrot	schwach blau	graubraun	gelb
XIV	-	blau	-	blaugrün

Tabelle 5

Farbreaktionen mit Metallionen.

Alle diese Reagenzien werden speziell für die Detektion von Flavonoiden benutzt.

Wie zu erwarten war, liefern nur die Verbindungen mit freien Hydroxylgruppen farbige Metallkomplexe. Bei Verwendung von Ammoniumeisen-III-sulfat als Sprühmittel müssen sogar zwei Hydroxylgruppen vorhanden sein, um eine Färbung zu erhalten. Charakteristische Merkmale für die

Flavanone oder Dihydrochalkone lassen sich daher nicht ermitteln.

4.1.5. Mit Sprühmitteln für Flavonoide

Es gibt eine große Anzahl von Sprühreagenzien, die spziell dazu verwendet werden, um Flavonoide auf Chromatogrammen zu erkennen. Einige sollen hier geprüft werden, in wie weit sie auch mit Dihydrochalkonen farbige Flecke oder Fluoreszenzen ergeben.

Das von Neu (92) eingeführte Naturstoffreagenz A (Diphenylborsäure-ß-amminoäthylester) gab mit zwei der untersuchten Dihydrochalkone und mit allen untersuchten Flavanonen eine Fluoreszenz (Tab.6). Ähnlich verhält sich Rhodamin B, welches von Neu (93) speziell als Sprühmittel für Flavanone benutzt wird. Es lassen sich auch hier einige Dihydrochalkone anfärben. Beide Sprühmittel sind somit nicht geeignet, um eine Differenzierung zwischen Flavanonen und Dihydrochalkonen durchzuführen.

Auch Anisaldehyd-Phosphorsäure läßt keine Unterscheidung zu, da es offenbar nur gut mit phenolischen Verbindungen reagiert, während die anderen recht schwache oder gar keine Färbungen ergeben.

Besprüht man die Platten dagegen mit p-Toluolsulfonsäurelösung, so ergeben nach kurzem Erhitzen nur die Flavanone eine deutliche Fluoreszenz im langwelligen UV-Licht.

Noch besser geeignet zur Unterscheidung von Flavanonen und Dihydrochalkonen ist das von Horowitz (94) für Flavanone benutzte Natriumborhydrid. Diese Methode wurde für die Papierchromatographie entwickelt, sie läßt sich aber ohne weiteres in der Dünnschichtchromatographie anwenden. Hier liefern die Dihydrochalkone ebenfalls keine Reaktion, während alle Flavanone rotviolette oder wenigstens gelbe Farbe liefern. Der Autor gibt an, daß die Flavanone im A- und B-Ring je einen Substituenten haben müssen, um die charakteristische rotviolette Färbung zu

erhalten, während alle anderen Flavanone nur gelbe Tönungen ergeben.

Verbindungen	Rhodamin B	Naturstoffreagenz UV 350 nm	p-Toluolsulfonsäure UV 350 nm	Anisaldehyd-Phosphorsäure	Natriumborhydrid	Shinoda-Test
I	-	-	-	-	-	-
II	-	-	-	-	-	-
III	-	-	-	-	-	-
IV	-	-	-	dunkelrot	-	-
V	-	-	-	dunkelrot	-	-
VI	blau	-	-	-	-	-
VII	blau	gelblich	-	gelborange	-	-
VIII	-	-	-	dunkelrot	-	-
IX	blau	gelblich	-	gelborange	-	-
X	blau	gelblich	gelblich	rosa	gelb	orange
XI	blau	gelblich	gelblich	rosa	orange	rot
XII	blau	gelblich	gelblich	rosa	rot	rot
XIII	blau	bläulich	gelb	gelborange	rot	violett
XIV	-	bläulich	bläulich	gelblich	orange	gelb

Tabelle 6

Farbreaktionen mit einigen Sprühmitteln für Flavanoide und der Shinoda-Test

Unter den Sprühmitteln für Flavonoide lassen also die p-Toluolsulfonsäure und das Natriumborhydrid eine gute Unterscheidung zwischen Flavanonen und Dihydrochalkonen zu. Natriumborhydrid ist aber der p-Toluolsulfonsäure vorzuziehen, da es

im sichtbaren Licht gut gefärbte und dauerhafte Flecke liefert.

4.2. Shinoda-Test

Shinoda (95) beobachtete, daß Flavone und Flavanone bei Reduktion mit metallischem Magnesium und Salzsäure in alkoholischer Lösung schöne rote bis blaurote Produkte lieferten. Der Test ist charakteristisch für diese Stoffgruppe, wenn der B- Ring mindestens eine Sauerstoffunktion trägt. Systematisch wurde diese Erscheinung für die Flavanone von Sauer (96) untersucht. Er konnte zeigen, daß die im B-Ring unsubstituierten Flavanone nur gelbe bis orange Reduktionsprodukte bilden.

Den Test habe ich auch mit den von mir synthetisierten Dihydrochalkonen und Flavanonen durchgeführt. Wie zu erwarten war, gaben die Dihydrochalkone keine gefärbten Verbindungen; die Lösungen blieben farblos (Tab. 6). Schon geringe Spuren von Verunreiniungen durch Flavanone lassen gelb oder rosa gefärbte Produkte entstehen. Die untersuchten Flavanone stimmen in ihren Färbungen mit denen von Sauer überein.

4.3. IR-Spektren

Die IR-Spektren liefern zur Charakterisierung einer Verbindung nur einige Anhaltspunkte und können daher meist nur mit anderen Methoden zusammen verwendet werden. Markante Banden werden aber von allen Carbonylgruppen erhalten und daher sind die IR-Sprektren für die Dihydrochalkone von Bedeutung.

Ketone absorbieren im allgemeinen durch Streckschwingungen der Carbonylgruppe zwischen 1725 und 1705 cm^{-1}. Die Wellenzahl wird aber durch konjugierte Systeme erheblich erniedrigt. So absorbieren Acetophenone zwischen 1700 und 1670 cm^{-1} und Benzophenone zwischen 1680 und 1640 cm^{-1}. Ein weiterer Effekt, der zu kleineren Wellen-

zahlen führt, entsteht immer dann, wenn ein konjugiertes Keton inter- oder intramolekulare Wasserstoffbrücken bildet (97).

Die von mir untersuchten Dihydrochalkone entsprechen etwa diesen Angaben (Tab.7). Die Ketogruppe aller Dihydrochalkone, die keine intramolekularen Wasserstoffbrücken bilden können, absorbieren bei Wellenzahlen über 1650 cm^{-1}. Dagegen erscheint die gleiche Bande bei den Verbindungen, die in 2'-Stellung eine Hydroxylgruppe besitzen unter 1650 cm^{-1}. Das gleiche gilt auch für alle Flavanone; Dean (46) gibt für die Carbonylgruppen dieser als Absorptionsbanden 1680 bzw. 1630 cm^{-1} an. Auffallend ist, daß im Fall der 2'-Hydroxydihydrochalkone immer mehrere Peaks eine breite Carbonylbande bilden, und zwar wird die Anzahl der Peaks offenbar immer größer, um so mehr freie OH-Gruppen der A-Ring besitzt.

Verbindung	Carbonylbanden (cm^{-1})	Substituenten	
		OH	OCH_3
I	1675	-	-
II	1670	-	4
III	1610,1620,1630	2'	4,4'
IV	1655	-	2',4,4'
V	1605,1610,1615	2'	3,4,4',6'
VI	1605,1625,1630	2',4,4'	-
VII	1610,1622,1633 1640,1650,	2',4', 6'	-
VIII	1697	-	2',3,4,4',6'
IX	1610,1622,1630, 1640,1650	2',4, 4',6'	-

Tabelle 7

Lage der Carbonylbanden der IR-Spektren der Dihydrochalkone

4.4. NMR-Spektren

Die NMR-Spektren der Dihydrochalkone liefern im Gegensatz zu den IR-Spektren deutliche Unterschiede zu den anderen Flavonoiden. Ihre vier Protonen am α- und ß-C-Atom bilden ein deutliches A_2B_2-System, während die Flavanone ein ABX- und die meisten anderen Flavonoide nur AB-Systeme enthalten.

Die Spektren der dargestellten Dihydrochalkone (Abb.11-19) sind alle in Dimethylsulfoxid mit einem 60 MHz Gerät aufgenommen und enthalten daher meist einen Wasserpeak, der zwischen δ = 3,2 - 3,4 ppm auftritt.

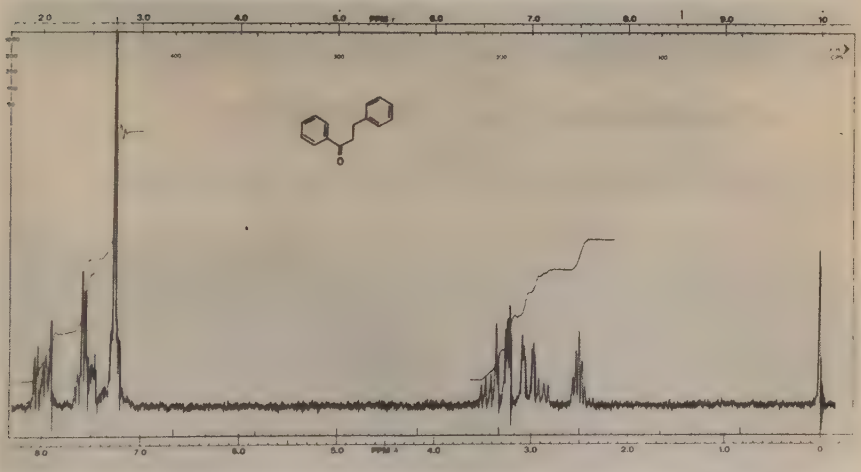


Abb. 11

NMR-Spektrum des Dihydrochalkons I

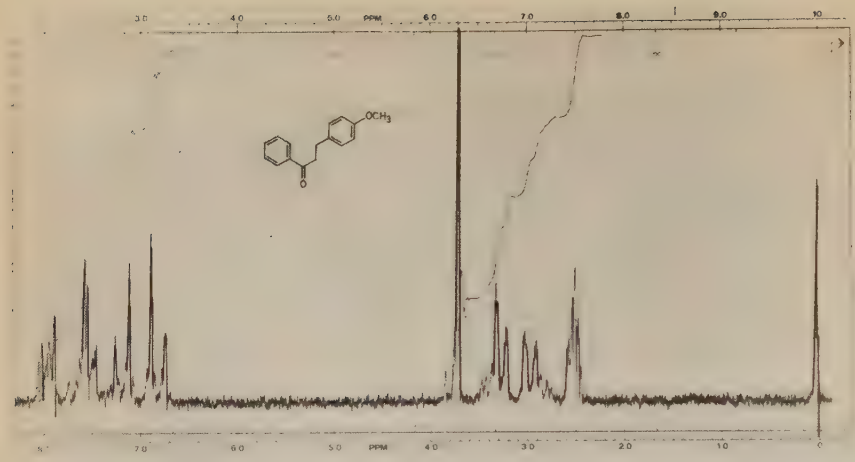


Abb. 12
NMR-Spektrum des 4-Methoxydihydrochalkons II

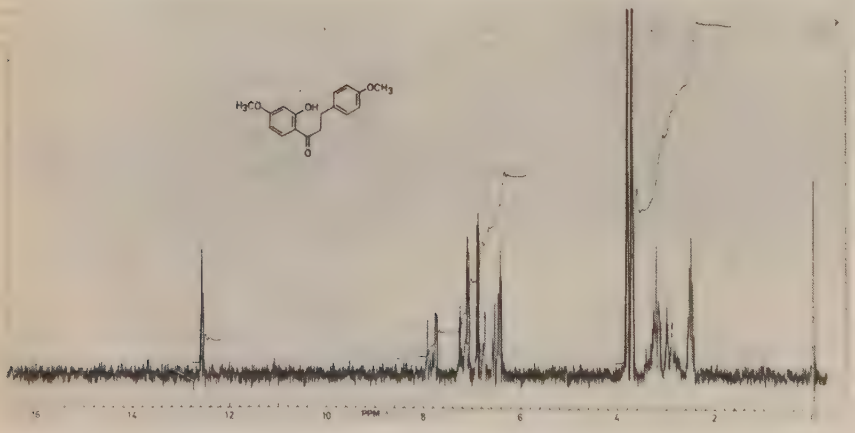


Abb. 13
NMR-Spektrum des 2'-Hydroxy-4,4'-dimethoxydihydrochalkons III

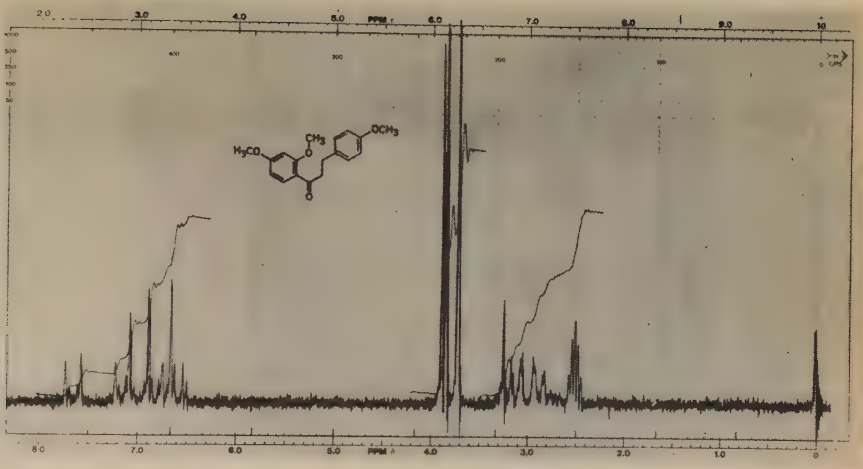


Abb. 14

NMR-Spektrum des 2',4,4'-Trimethoxydihydrochalkons IV

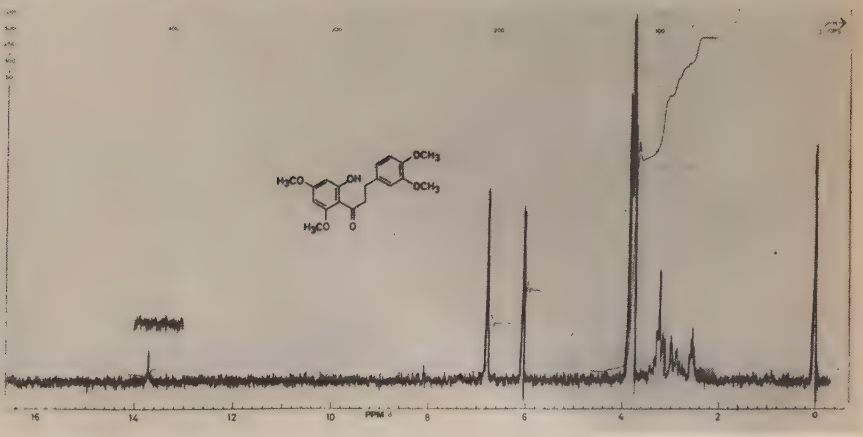


Abb. 15

NMR-Spektrum des 2'-Hydroxy-3,4,4',6'-tetramethoxy-dihydrochalkons V

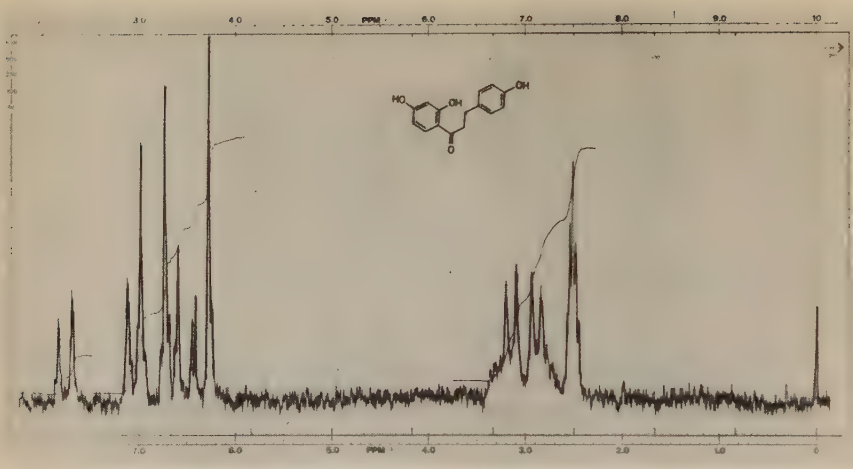


Abb. 16
NMR-Spektrum des 2',4,4'-Trihydroxydihydrochalkons VI

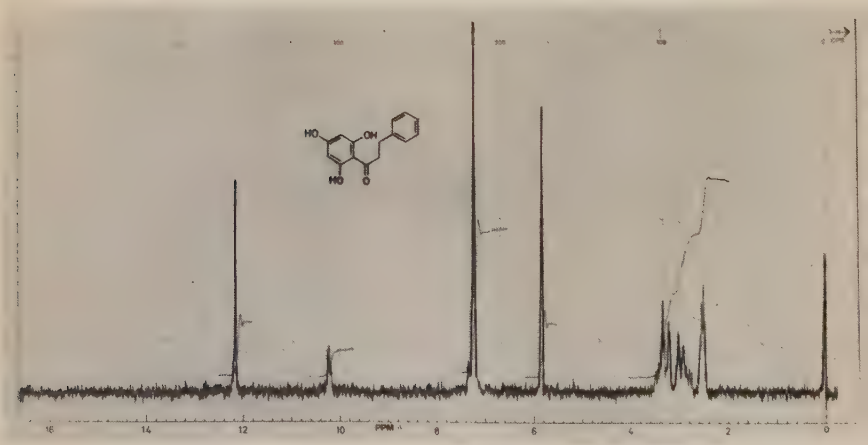


Abb. 17
NMR-Spektrum des 2',4',6'-Trihydroxydihydrochalkons VII

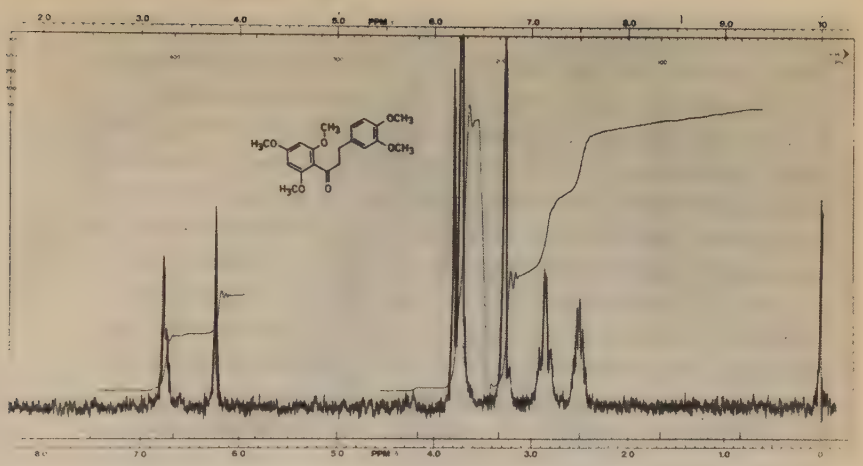


Abb. 18

NMR-Spektrum des 2',3,4,4',6'-Pentamethoxydihydrochalkons VIII

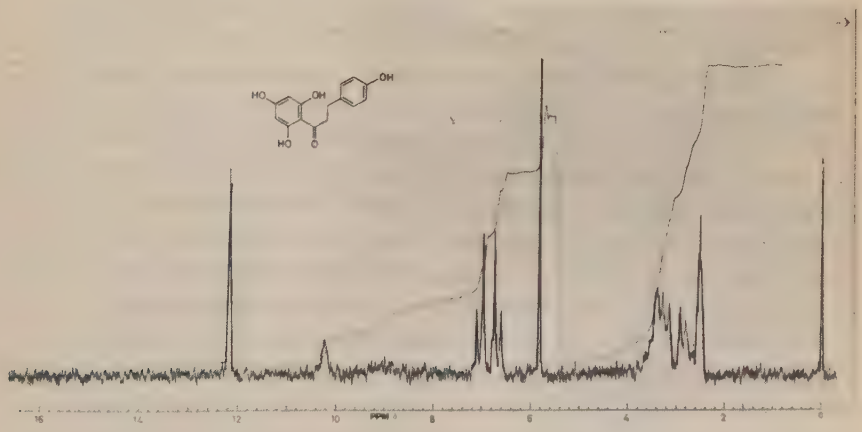


Abb. 19

NMR-Spektrum des 2',4,4',6'-Tetrahydroxydihydrochalkons IX

Das charakteristische A_2B_2-System erscheint bei allen Dihydrochalkonen zwischen δ = 2,7 und 3,5 ppm. Am deutlichsten ist es beim unsubstituierten Dihydrochalkon zu erkennen. Abb. 20 gibt das System vergrößert wieder. Es besteht im allgemeinen aus acht Haupt- und sechs Nebenlinien, die alle symmetrisch angeordnet sind. Empirisch lassen sich die Kopplungskonstante und die chemische Verschiebung ablesen (98). Betrachtet man die eine Hälfte des symmetrischen Systems, so erhält man aus der Differenz der zweiten und siebten Linie die doppelte Kopplungskonstante ($2J_{AB}$ = 15 Hz). Die halbe chemische Verschiebung ergibt sich aus dem Abstand der vierten Linie zum Mittelpunkt des Systems ($1/2\,\delta$ = 10,5Hz). Man muß dabei aber die Anordnung der Linien beachten, die bei einer Kopplungskonstanten von 7,5 Hz die Reihenfolge 1,2,4,3,6,5,7 besitzt.

Diese empirischen Voraussagen lassen sich durch Berechnung bestätigen. Das System besteht theoretisch aus 7 A und 7 B sowie 4 Kombinationsübergängen. Letztere besitzen aber eine so geringe Intensität, daß sie im Spektrum nicht erscheinen. Da das System symmetrisch ist, werde ich also nur 7 Linien betrachten. Die Berechnung der A_2B_2-Systeme läßt sich leider nur für drei Linien durchführen, da sich für die anderen Parameter ergeben, die nicht explizit lösbar sind (98). Die drei berechneten Linien stimmen aber in ihren Frequenzen mit den abgelesenen Werten gut überein. (Tab.8). Die anderen Linien lassen sich durch Benutzung der von Corio (99) aufgestellten Tabellen bestätigen. Vergleicht man die theoretischen Frequenzen für ein A_2B_2-System mit dem Parameter J/δ = 0,35 mit denen meines A_2B_2-Systems (J/δ = 0,357), so zeigt der recht gleichmäßige Faktor, daß beide Systeme übereinstimmen (Tab.8). Die empirischen Werte meines Systems für die Kopplungskonstante J_{AB} = 7,5 Hz und die chemische Verschiebung δ = 21 Hz sind daher richtig.

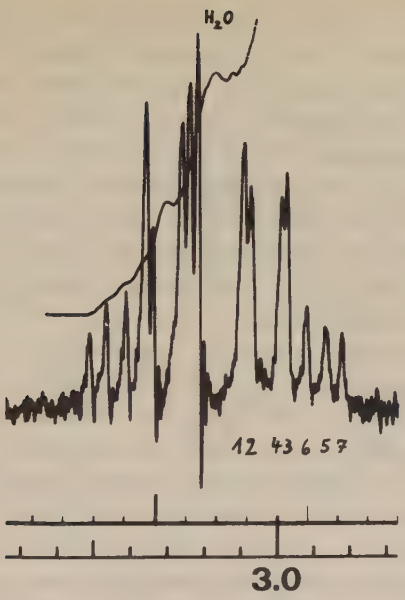


Abb. 20
A_2B_2-System des Dihydrochalkons

Linie	Frequenz (Hz) abgelesen	Frequenz (Hz) errechnet	Frequenz für J/δ = 0,35 theoret.(98)	Faktor
1	4,5	-	0,20182	22,3
2	5,5	5,2	0,26033	21,1
3	11,5	-	0,53694	21,5
4	10,5	10,5	0,5	21
5	18	-	0,82843	21,7
6	15	-	0,68371	21,9
7	20,5	20,2	0,96033	21,9

Tabelle 8

Vergleich der theoretischen und der abgelesenen Frequenzen für A_2B_2-Systeme mit J/δ = 0,35

Die gleiche Berechnung läßt sich auch für die Intensitäten durchführen, man erhält aber wegen der nicht so guten Ablesbarkeit des Integrals meines Spektrums keine guten Werte. Diese Anordnung der Peaks ist für alle Dihydrochalkone charakteristisch (Abb. 11-19), nur mit dem Unterschied, daß durch verschiedene chemische Verschiebung die Lage des Systems und die Kopplungskonstante geringfügig geändert sein kann.

Die Protonen der beiden Ringe der Dihydrochalkone geben meist gut aufgelöste Signale und lassen sich leicht zuordnen (Tab. 9). Es ist daher verhältnismäßig einfach, das Substitutionsmuster abzulesen.
Betrachtet man zuerst den unsubstituierten B-Ring, so ist festzustellen, daß die chemische Verschiebung der o-Protonen durch die aliphatische Kette so gering ist, daß alle 5 Protonen praktisch an der gleichen Stelle in Resonanz treten (Abb. 11 und 17). Bei einer Substitution in 4-Stellung dagegen entsteht das typische Spaltungsmuster (AA', BB'-System) eines p-substituierten Benzols (Abb. 12,13,14,16 und 19). Das System erscheint je nach Substituenten und Einfluß des A-Ringes zwischen δ = 6,3 und 7,3 ppm. Bei einer 3,4-Dimethoxygruppe erscheinen wiederum praktisch alle Peaks in einem Signal bei etwa δ = 6,8 ppm. (Abb. 15 und 18), welches bei weniger stark substituiertem A-Ring sicher etwas ins niedrigere Feld verschoben ist. Der unsubstituierte A-Ring zeigt im Gegensatz zum B-Ring, wie zu erwarten war, die typische Peakanordnung eines Benzoylrestes (Abb. 11 und 12). Das Signal besteht aus zwei Gruppen von Linien. Im niedrigerem Feld findet man bei δ = 7,9 - 8,1 ppm die Resonanzen für die beiden der Carbonylgruppe benachbarten Protonen und im höherem die drei anderen bei δ = 7,45 - 7,7 ppm.

Verb.	Abb.	Subst. Muster A-Ring	B-Ring	Banden der Protonen im A-Ring	B-Ring
I	11	-	-	7,45-7,7 (3H) 7,9 -8,1 (2H)	7,3 (5H)
II	12	-	4	7,45-7,7 (3H) 7,9 -8,1 (2H)	6,75-6,95 (2H) 7,1 -7,3 (2H)
III	13	2,4	4	6,4 -6,6 (2H) 7,7 -7,9 (1H)	6,76-6,95 (2H) 7,1 -7,3 (2H)
IV	14	2,4	4	6,5 -6,7 (2H) 7,55-7,75(1H)	6,75-6,95 (2H) 7,1 -7,3 (2H)
V	15	2,4,6	3,4	6,05 (2H)	6,8 (3H)
VI	16	2,4	4	6,2 -6,5 (2H) 7,7 -7,9 (1H)	6,55-6,8 (2H) 6,9 -7,15 (2H)
VII	17	2,4,6	-	5,9 (2H)	6,65 (5H)
VIII	18	2,4,6	3,4	6,25 (2H)	6,75 (3H)
IX	19	2,4,6	4	5,9 (2H)	6,3 -6,4 (2H) 6,5 -6,6 (2H)

Tabelle 9

Lage der Ringprotonen der Dihydrochalkone

Bei einer 2',4'-Disubstitution des A-Ringes erscheint das Signal für das 6'-Proton zwischen δ = 7,5 und 7,9 ppm und für die beiden anderen H-Atome zwischen δ = 6,2 und 6,7 ppm je nach Art der Substituenten (Abb. 13, 14 und 16). Enthält der A-Ring Phloroglucinstruktur, so entsteht wie bei den Flavanonen ein Signal für die beiden restlichen Ringprotonen im verhältnismäßig hohem Feld bei δ = 5,9 - 6,3 ppm (Abb. 15, 17, 18 und 19).

Die Differenz der chemischen Verschiebung der Protonen bei Anwesenheit von phenolischen oder Methoxygruppen ist nicht sehr groß. Sie beträgt bei 3 Methoxygruppen gegenüber 3 freien Hydroxylgruppen etwa 0,3 ppm. Auch die Kopplungskonstanten ändern sich nur geringfügig.

VI Experimenteller Teil

Allgemeines

Zur Dünnschichtchromatographie wurden die Platten mit einem Streichgerät nach Stahl (Fa. Desaga) beschichtet. Die Schichtdicke des Sorptionsmittels betrug etwa 0,3 mm.

Wurden Kieselgelplatten verwendet, so handelte es sich um Kieselgel HF_{234} Merck zur Dünnschichtchromatographie. Zur Bereitung von 5 Platten 20 x20 cm wurde 25 g Kieselgel mit 60 ml Wasser angerührt. Die Platten wurden nach Trocknung an der Luft etwa 30 Min. bei 120° aktiviert.

Polyamidplatten habe ich wie folgt hergestellt: Ein Gemisch von 8,5 g Polyamidpulver Merck zur Dünnschichtchromatographie, 1,5 g Zellulose Merck zur Dünnschichtchromatographie und 0,1 g Leuchtpigment Riedel-De-Häen ZS Super wurden mit einem Gemisch aus 25 ml Chloroform und 35 ml Methanol verrührt und aufgetragen. Die Platten sind nach dem Trocknen an der Luft verwendungsfähig.

Zur Säulenchromatographie habe ich bei Kieselgelsäulen Kieselgel 0,05 - 0,20 mm Merck zur Säulenchromatographie verwendet. Bei Polyamidsäulen wurde Polyamidpulver der BASF (Divergan SZ 9010), welches uns freundlicherweise zur Verfügung gestellt wurde, wofür wir an dieser Stelle herzlich danken, verwendet. Das Polyamidpulver wurde vor Gebrauch mit Wasser gründlich gewaschen und wieder getrocknet.

Alle Konzentrations- und Verhältnisangaben für die Chromatographie beziehen sich auf Volumina (v/v).

Die IR-Spektren wurden mit einem Leitz-Unicam SP. 200 G IR-Spektrophotometer aufgenommen. Gemessen wurden KBr-Preßlinge von 200 mg mit jeweils 1 mg Substanz.

Die NMR-Spektren wurden mit einem Varian A 60 Spektrometer aufgenommen. Zur Messung kamen jeweils 10%ige Lösungen in Dimethylsulfoxid. Das Lösungsmit-

tel erzeugte einen Peak bei δ = 2,5 ppm. Das Gerät arbeitet mit 60 MHz.

Die UV-Spektren wurden mit einem Zeiss PMQ II Spektralphotometer in Methanol aufgenommen.

Die Elementaranalysen sind von der Fa. Beetz, Kronach, ausgeführt worden.

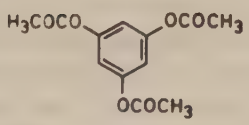
Das Massenspektrum wurde freundlicherweise von der Fa. Schering, Berlin, erstellt.

Die Bestimmung der Schmelzpunkte erfolgte auf einem Kofler-Heiztischmikroskop und wurde nicht korrigiert.

Die Blätter von Olea europaea wurden im Sommer 1968 an der Ligurischen Küste gesammelt und sofort getrocknet.

1. Acetylierung

1.1. Phloroglucintriacetat (100)



Die Lösung von 78 g wasserfreiem Phloroglucin (aus 100 g Hydrat bei 120-125° getrocknet) in 400 ml abs. Pyridin (Pyridin wurde über KOH getrockent und destilliert, Kp.: 113-115°) wurde mit 500 ml Acetanhydrid (d = 1,08) versetzt, wobei die klare Lösung leicht rosa wurde und sich auch erwärmte. Das Gemisch ließ ich über Nacht stehen; unter guter Kühlung (Kältemischung) versetzte ich es langsam und vorsichtig mit 5000 ml Eiswasser. Der ausgefallene weiße Niederschlag wurde abgesaugt und gut mit Eiswasser gewaschen, bis die Kristallmasse vom Pyridingeruch befreit war. Die Substanz wurde 3 Tage im Trockenschrank bei 50 - 60° ge-

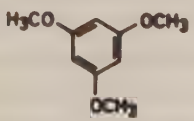
trocknet. Ich erhielt 140 g farblose, feine Nadeln vom Fp.105- 106°. Literatur Fp.: 105-106° (100).

2. Methylierungen

2.1. Resorcindimethyläther (101)

50 g Resorcin wurden in Äthanol gelöst und mit 207,5 g Dimethylsulfat und 3,9 g Natriumdithionit versetzt. Unter Rühren wurden 80,5 g Natriumhydroxid in 201 ml Wasser dazugetropft. Das Reaktionsgemisch kühlte ich zuerst mit Wasser und später mit Eis, um die Reaktionswärme abzuleiten. Die Zugabe der Natronlauge erfolgte in etwa 2 Stunden. Nach 6 Stunden war die Methylierung beendet. Nun wurden 400 g Eis zugegeben, wobei sich die Mischung in 2 Phasen teilte. Die obere Phase wurde abgetrennt und im Vakuum bei 14 mm Hg und 96° überdestilliert. Ich erhielt 57 g einer farblosen, eigenartig riechenden Flüssigkeit mit dem Kp. 215°. Literatur Kp.P 217° (102).

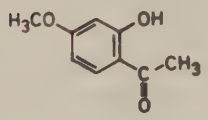
2.2. Phloroglucintrimethyläther (100)



24 g Phloroglucintriacetat wurden in einem 2 l Dreihalskolben mit Rückflußkühler in 300 ml Methanol

gelöst. Die Lösung wurde zum Sieden erhitzt und mit einem Magnetrührer in Bewegung gehalten. Nun gab ich in etwa 10 Portionen insgesamt 112 ml Dimethylsulfat zu. Nach jeder Portion fügte ich sofort durch einen Tropftrichter etwa 10 ml 50%iger Kalilauge zu. Das Reaktionsprodukt mußte möglichst neutral oder ganz schwach alkalisch reagieren, was man an der gelblichen Farbe erkannte. Zuletzt setzte ich noch Lauge im Überschuß zu, so daß ich im ganzen 180 ml verbrauchte. Nach 3 Stunden war die Reaktion beendet. Nun führte ich mit dem Gemisch eine Wasserdampfdestillation durch, wobei der Phloroglucintrimethyläther überging. Das Destillat schüttelte ich mit Äther aus und trocknete es mit Natriumsulfat. Der Äther wurde nun eingedampft und der Rückstand aus Petroläther umkristallisiert. Ich erhielt 13 g farbloser, nadelförmiger Kristalle von Fp. 51°.
Literatur Fp.: 52° (103).

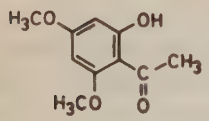
2.3. Resacetophenon-4-methyläther (104)
(Päonol)



15,2 g Resacetophenon (s. Ketonsynthesen) wurden in 100 ml Methanol gelöst. Zu dieser Mischung gab ich 5,6 g Kaliumhydroxid. Unter kräftigem Rühren wurden langsam 14 g Dimethylsulfat zugesetzt. Nach beendeter Zugabe erhitzte man 2 Stunden zum Sieden, wobei die rote Farbe allmählich in Gelb überging. Nun wurde das Methanol abgedampft und der Rückstand mit Wasser versetzt.

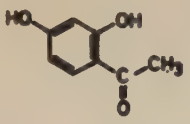
Das Päonol blieb ungelöst und wurde mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherphase schüttelte ich nun so lange mit Sodalösung, bis diese farblos blieb. Der Äther wurde getrocknet und abgedampft. Den Rückstand kristallisierte ich aus Äthanol um. Ich erhielt 10 g der langen, farblosen, typisch riechenden Nadeln vom Fp. 50°.
Literatur Fp.: 50° (104).

2.4. Phloracetophenon-4,6-dimethyläther (105)



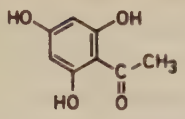
11,3 g Phloracetophenon (s. Ketonsynthese) kochte ich mit 16,95 g Dimethylsulfat in 200 ml wasserfreiem Aceton bei Anwesenheit von 50 g geglühten Kaliumcarbonat 5 St. am Rückfluß. Der auftretende Siedeverzug wurde mit einem Magnetrührer beseitigt. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurde das Aceton auf dem Wasserbad abgedampft. Den Rückstand löste ich in Äther und schüttelte die ätherische Lösung nach Sonn u. Bülow (106) aus. Zuerst wurde 5mal mit je 20 ml n-Natriumcarbonatlösung, dann 5mal mit je 50 ml 0,7 n-Natronlauge und zum Schluß 5mal mit 20 ml 2n-Natronlauge ausgeschüttelt. Das Reaktionsprodukt fand sich in den Ausschüttelungen mit 0,7 n-Natronlauge. Diese 5 Fraktionen wurden vereinigt und mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Den Niederschlag saugte ich ab und kristallisierte ihn mehrmals aus Methanol/Wasser um. Ich erhielt 5 g silberglänzender Blättchen vom Fp. 81°.
Literatur Fp.: 80-82° (106).

3. Ketonsynthesen
3.1. Nach Hoesch (2)
3.1.1. Resacetophenon



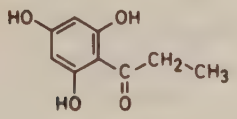
41 g frisch geschmolzenes Zinkchlorid und 41 g über Phosphorpentoxid destilliertes Acetonitril wurden in einem 2 l Dreihalskolben in 300 ml trockenem Äther gelöst. In diese Lösung wurde unter Kühlung und kräftigem Rühren 3 Stunden trockenes Salzsäuregas eingeleitet. Dann wurde eine Lösung von 110 g getrocknetem Resorcin in 300 ml trockenem Äther hinzugefügt und die Mischung noch 2 Stunden unter Einleitung von Salzsäuregas gerührt. Den Kolben stellte ich 1 Woche in den Eisschrank. Die ätherische Lösung wurde nun abgegossen und das entstandene Ketiminhydrochlorid in wenig Wasser gelöst. Die Lösung ist nun 3 mal mit Äther ausgeschüttelt worden, um nicht umgesetztes Resorcin zu entfernen. Nun versetzte ich die Lösung mit 300 ml 20%iger Schwefelsäure und stellte sie über Nacht in den Kühlschrank. Der Niederschlag wurde abgesaugt, in möglichst wenig Wasser gelöst und unter Zusatz von Kohle 20 Min. zum Sieden erhitzt. Aus der heiß filtrierten Lösung schieden sich langsam farblose Nadeln aus, die sich aus Wasser umkristallisieren ließen. Nach dem Trocknen im Exsikkator erhielt ich 60 g Resacetophenon von Fp. 144-145°.
Literatur Fp.: 143° (107).

3.1.2. Phloracetophenon



Das Phloracetophenon wurde analog dem Resacetophenon hergestellt. Bei gleichen Mengen Zinkchlorid, Acetonitril und Äther wurden 126 g Phloroglucin verwendet. Ich erhielt 132 g farblose Kristalle vom Fp. 220-222°.
Literatur Fp.: 218° (2).

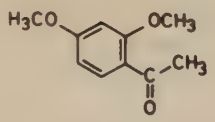
3.1.3. Phlorpropiophenon



Die Synthese wurde analog der des Resacetophenons durchgeführt. Ich verwendete 20,5 g Zinkchlorid, 22,5 g Propionitril und 63 g Phloroglucin in 200 ml Äther. Nach dem Ausschütteln mit Äther wurde das Ketiminhydrochlorid sofort durch Kochen mit Wasser verseift. Ich erhielt 51 g farblose Kristalle. Das Produkt lag als Hydrat vor und schmolz bei 175-176° unter Entwässerung.
Literatur Fp.: 174-175° Hydrat (108).

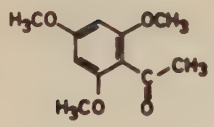
3.2. Nach Friedel-Crafts (33)

3.2.1. Resacetophenondimethyläther



57 g Resorcindimethyläther wurden in einem 1 l Dreihalskolben in 200 ml Schwefelkohlenstoff gelöst. Den Dreihalskolben versah ich mit einem Rührer, einem Tropftrichter und einem Rückflußkühler, der mit einem Kalziumchloridrohr verschlossen war. Nun wurde 120 g frisch geschmolzenes Aluminiumchlorid zugesetzt. Unter kräftigem Rühren versetzte ich die Lösung langsam mit 42 g Acetanhydrid (d = 1,08). Die Lösung wurde während dieser Zeit gut gekühlt und bei etwa 5° gehalten. Nun rührte ich noch 45 Min. bei Zimmertemperatur und dampfte dann den Schwefelkohlenstoff auf dem Wasserbad weitgehend ab. Dann wurde unter guter Kühlung Eiswasser zugesetzt und das Gemisch mit Äther ausgeschüttelt. Den Äther wusch ich zuerst mit Wasser, dann mit 10%iger Natronlauge und dann wieder mit Wasser. Der Äther wurde getrocknet und abgedampft und der Rückstand einer Vakuumdestillation unterworfen. Der entstandene Resacetophenondimethyläther ging bei 15 mm Hg und 180° über und ließ sich aus Petroläther umkristallisieren. Ich erhielt 20 g lange, farblose Nadeln vom Fp 38-39°. Literatur Fp.: 40° (109).

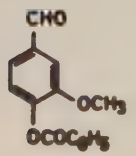
3.2.2. Phloracetophenontrimethyläther



12,5 Phloroglucintrimethyläther und 13 g frisch destilliertes Acetylchlorid (d = 1,13, Kp.: 55°) wurden in einen 100 ml Rundkolben gegeben. Der Kolben wurde schräg gestellt und mit einem Anschützaufsatz versehen. In einen Teil dieses Aufsatzes gab ich 7,5 g frisch geschmolzenes Aluminiumchlorid und verschloß ihn mit einem Stopfen und einem Kalziumchloridrohr. Unter gutem Rühren mit einem Magnetrührer und Kühlen auf -5 bis -10° setzte ich innerhalb von 3 Std. langsam das Aluminiumchlorid zu, in dem ich den Kolben jeweils etwas neigte. Dann wurde unter heftiger Reaktion 50 g Eis zugesetzt und die Mischung mit Äther ausgeschüttelt. Den Äther wusch ich dann zuerst mit Wasser, danach mit 10%iger Natronlauge und zum Schluß wieder mit Wasser. Der Äther wurde getrocknet und abgedampft. Den Rückstand kristallisierte ich 2mal aus Äther um. Ich erhielt 10 g farblose, würfelförmige Kristalle von eigenartigem Geruch vom Fp. 104°.
Literatur Fp.: 110° (73).

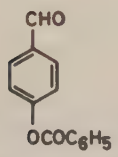
4. Benzoylierungen (75)

4.1 Vanillinbenzoat



15,2 g Vanillin wurden in einem 250 ml Zweihalskolben in 100 ml wasserfreiem Äther gelöst. Der Äther war vorher über basischem Aluminiumoxid Woelm Aktivitätsstufe I getrocknet worden. Nun wurde unter Eiskühlung 16 g Benzoylchlorid zugesetzt. Den Kolben hatte ich mit einem Kalziumchloridrohr und einem Tropftrichter verschlossen. Unter kräftigem Rühren mit einem Magnetrührer, und weiterhin guter Kühlung, wurde langsam 15 g Pyridin hinzugetropft. Es entstand schnell ein dicker, breiiger Niederschlag, der nach einiger Zeit ein Rühren unmöglich machte. Das Gemisch wurde dann bei Zimmertemperatur über Nacht stehengelassen. Das Reaktionsprodukt wurde nun in 300 ml 2n-Schwefelsäure gegossen, wobei man eine zweiphasige Lösung erhielt, die mehrmals mit Äther ausgeschüttelt wurde. Die ätherische Phase schüttelte ich nun solange mit 5%iger Kalilauge aus, bis diese sich nur noch schwach gelb färbte. Dann wurde mit Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers erhielt ich einen hellgelben Sirup, den ich aus Ligroin umkristallisierte. Nach dem Trocknen erhielt ich 21 g farbloser, kleiner, würfelförmiger Kristalle vom Fp. 76°.
Literatur Fp.: 75° (110).

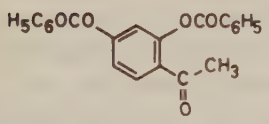
4.2. 4-Benzoyloxybenzaldehyd



Die Synthese wurde, wie bei Vanillinbenzoat beschrieben, durchgeführt. Ich verwendete 17,5 g

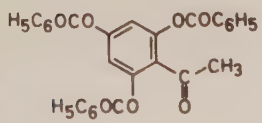
p-Oxybenzaldehyd, 16,9 g Pyridin und 22,75 g Benzoylchlorid. Nach dem Umkristallisieren aus Ligroin erhielt ich 23 g farbloses, kristallines Pulver von Fp. 89-90°.
Literatur Fp.: 89° (21).

4.3. Resacetophenondibenzoat



Die Benzoylierung wurde ebenfalls analog der des Vanillins durchgeführt. Ich benutzte 8,9 g Resacetophenon, 20 g Benzoylchlorid und 15 g Pyridin. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol erhielt ich 12,5 g schwach geblicher Blättchen vom Fp. 79°.
Literatur Fp.: 80-81° (111).

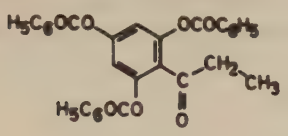
4.4. Phloracetophenontribenzoat



Die Synthese wurde auch nach der beim Vanillinbenzoat angegebenen Methode durchgeführt. Hier verwendete ich 10 g Phloracetophenon, 30 g Benzoylchlorid und tropfte 25 g Pyridin hinzu. Es entstand eine rote sirupartige Masse, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol 7 g fast farbloser,

rhombischer Blättchen vom Fp. 117-118° lieferte. Literatur Fp.: 117-118° (108).

4.5. Phlorpropiophenontribenzoat

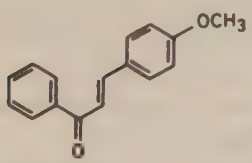


Auch diese Benzoylierung wurde entsprechend der des Vanillins durchgeführt. Es wurden 10 g Phlorpropiophenon, 30 g Benzoylchlorid und 25 g Pyridin eingesetzt. Das entstandene Benzoat kristallisierte ich mehrmals aus Äther um und erhielt 23 g farbloser, würfelförmiger Kristalle, die beim Aufbewahren an der Luft langsam zerflossen. Aus Methanol erhielt ich Nadeln mit der gleichen Eigenschaft. Es handelt sich wahrscheinlich um ein Gemisch aus Di- und Tribenzoat.

5. Chalkonsynthesen

5.1. Durch warme alkalische Kondensation (29)

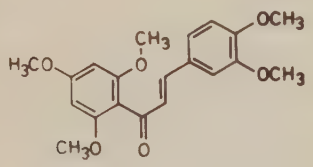
5.1.1. 4-Methoxychalkon



2,2 g Anisaldehyd und 2 g Acetophenon wurden in einem Erlenmeyer in 5 ml Äthanol gelöst. Zu dieser

Mischung gab ich eine Lösung von 4 g Kaliumhydroxid in 4 ml Wasser. Der Kolben wurde gut verschlossen und 10 Std. auf 50° erwärmt. Zu dem nun festen roten Kristallbrei gab ich etwas Eis und säuerte dann mit 6n-Salzsäure an. Die Lösung wurde mit Äther ausgeschüttelt, der Äther abgedampft und der Rückstand mehrmals aus Äthanol umkristallisiert. Ich erhielt 3 g hellgelber Nadeln vom Fp. 75-76°.
Literatur Fp.: 77-78° (54).

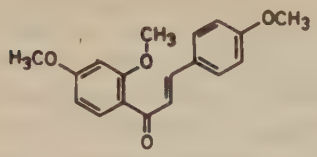
5.1.2. 2',3,4,4',6'-Pentamethoxychalkon



2,5 g Trimethylphloracetophenon und 2 g Veratrumaldehyd wurden, ebenso wie bei der Darstellung des 4-Methoxychalkons angegeben, kondensiert. Die Ausgangssubstanzen löste ich in 5 ml Äthanol und setzte dann 10 g 50%ige Kaliumhydroxidlösung hinzu. Das Reaktionsprodukt wurde aus wenig Äthanol umkristallisiert. Ich erhielt 3,1 g hellgelbe, würfelförmige Kristalle vom Fp. 84-85°. Die Kristalle enthielten Lösungsmittel. Nach dem Trocknen im Exsikkator über Hartparaffin war der Fp. auf 116-118° gestiegen.
Literatur Fp.: 84-85° mit Äthanol; getrocknet 117,5° (86).

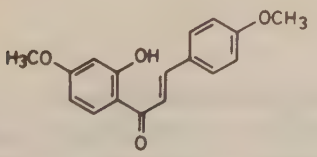
5.2. Durch alkalische kalte Kondensation (29)

5.2.1. 2',4,4'-Trimethoxychalkon



2,5 g Resacetophenondimethyläther und 1,9 g Anisaldehyd wurden in einem kleinen Erlenmeyer in 5 ml Methanol suspendiert. Zu der auf -5° gekühlten Suspension wurden unter Schütteln 35 ml 60%iger Kalilauge zugesetzt. Den Kolben verschloß ich dann gut und bewahrte ihn eine Woche bei Raumtemperatur auf. Während dieser Zeit wurde er einige Male durchgeschüttelt. Die entstandene Masse wurde dann mit Eiswasser verdünnt und mit 6n-Salzsäure angesäuert. Den ausgefallenen hellgelben Niederschlag filtrierte ich ab und kristallisierte ihn aus Äthanol um. Ich erhielt 3,4 g hellgelber Nadeln vom Fp. 88-89°.
Literatur Fp.: 86° (112).

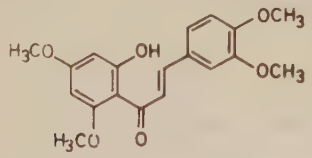
5.2.2. 2'-Hydroxy-4,4'-dimethoxychalkon



2,5 g Resacetophenon-4-methyläther und 2 g Anisaldehyd wurden ebenso kondensiert, wie bei der Darstellung des 2',4,4'-Trimethoxychalkons angegeben. Nach

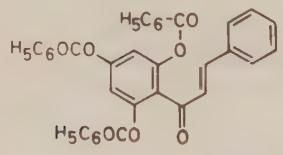
Umkristallisation aus Äthanol erhielt ich 0,9 g gelbe Nadeln vom Fp. 107°.
Literatur Fp.: 113 bis 114° (113).

5.2.3. 2'-Hydroxy-3,4,4',6'-tetramethoxychalkon



Die Darstellung wurde ebenso wie beim 2',4,4'-Trimethoxychalkon aus 2,5 g Phloracetophenon-4,6-dimethyläther und 2,1 g Veratrumaldehyd durchgeführt. Ich erhielt nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser 0,5 g orange Nadeln vom Fp. 155-156°.
Literatur Fp.: 157° (39).

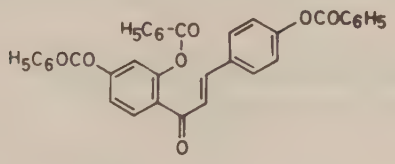
5.3. Durch saure Kondensation (21)
5.3.1. 2',4',6'-Tribenzoyloxychalkon



9,6 g Phloracetophenontribenzoat und 5 g Benzaldehyd wurden in einem Erlenmeyer in 100 ml Essigester gelöst. Der Essigester war vorher über 250 g neutralem Aluminiumoxid auf einer 3,5 cm starken Säule getrocknet worden. Der Kolben wurde mit einem doppelt durchbohrten

Stopfen verschlossen. Nunleitete ich unter Eiskühlung trockenes Salzsäuregas ein, wobei die zweite Öffnung mit einem Kalziumchloridrohr verschlossen war. Nach Sättigung der Lösung wurde der Kolben 2 Tage bei 0° aufbewahrt und zwischendurch noch einmal nachgesättigt. Jetzt dampfte ich den Essigester ab und trennte den zurückbleibenden roten Sirup auf einer Polyamidsäule. Die Trennung erfolgte, in dem immer 4 g der Masse in wenig Äther gelöst wurde. Diese Lösung versetzte ich dann mit etwas Polyamidpulver und dampfte sie ein. Das so an Polyamid adsorbierte Reaktionsgemisch wurde nun auf eine 5 cm dicke Säule gegeben, die schon mit einer Aufschlämmung von 250 g Polyamid in Cyclohexan/Dioxan/ Eisessig (50:3:1) versehen war. Die Säule wurde mit dem gleichen Lösungsmittelgemisch eluiert, wobei zuerst das Phloracetophenontribenzoat und dann das 2',4',6'-Tribenzoyloxychalkon anfiel. Das Benzoyloxychalkon ließ sich aus Äthanol umkristallisieren, wobei ich aus dem ganzen Ansatz 4 g hellgelber Nadeln vom Fp. 140° erhielt.

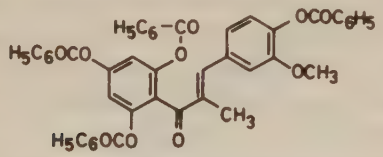
5.3.2. 2',4,4'-Tribenzoyloxychalkon



7,2 g Resacetophenondibenzoat und 4,7 g 4-Benzoyloxybenzaldehyd wurden, wie bei der Synthese des 2',4',6'-Tribenzoyloxychalkons beschrieben, kondensiert. Die Reaktionszeit betrug 4 Tage, wobei mehrmals mit Salzsäure nachgesättigt wurde. Das erhaltene Reaktionsprodukt trennte ich nicht über eine Säule, sondern ver-

seifte es als Gemisch.

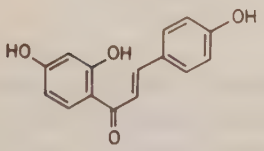
5.3.3. α-Methyl-2',4,4',6'-tetrabenzoyloxy-3-methoxychalkon



Die Synthese wurde analog der des 2',4',6'-Tribenzoyloxychalkons durchgeführt. Ich benutzte 9,9 g Phlorpropiophenontribenzoat, welches aus Di- und Tribenzoat bestand, und 5,1 g Vanillinbenzoat. Hier wurde die Lösung 5 Tage bei mehrmaligem Nachsättigen mit Salzsäuregas aufbewahrt und dann über eine Säule getrennt. Ich erhielt nach dem Umkristallisieren aus Äthanol 3 g α-Methyl-2',4,4',6'-tetrabenzoyloxy-3-methoxychalkon. Es bildete farblose, festgewordene Tröpfchen, die zwischen 83 und 86° zerfließen, da es sich auch hier um ein Gemisch aus Tri- und Tetrabenzoat handelte.

6. Verseifung der Benzoyloxychalkone (50)

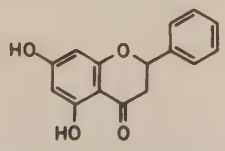
6.1. 2',4,4'-Trihydroxychalkon



3 g des rohen 2',4,4'-Tribenzoyloxychalkons wurden in einem Dreihalskolben in 80 ml Äthanol gelöst.

Den Kolben versah ich mit einem Tropftrichter, einem Rückflußkühler und einem Stopfen. Die Lösung wurde nun zum Sieden erhitzt und unter Stickstoff eine Lösung von 2,25 g Kaliumhydroxid in 100 ml Wasser dazugetropft. Die Verseifung dauerte etwa 4 Std. . Während dieser Zeit wurde die Kühlung so eingestellt, daß immer etwa soviel Äthanol verdampfte wie Lauge zugegeben wurde. Nach beendeter Reaktion ließ ich das Gemisch abkühlen und säuerte es dann mit 20%iger Schwefelsäure an. Die wäßrige Lösung wurde nun mit Äther ausgeschüttelt, der Äther weitgehend abdestilliert, dann mit etwas Polyamidpulver versetzt und das Gemisch zur Trockne eingedampft. Das an Polyamid adsorbierte Reaktionsgemisch gab ich nun auf eine Säule von 3 cm Ø, in der sich schon eine Aufschlämmung von 60 g Polyamid in Äthanol/Wasser (1:1) befand. Die Säule wurde mit dem gleichen Fließmittel eluiert. Zuerst fiel ein Teil der Ausgangsstoffe und Benzoesäure und dann das Chalkon an. Sobald die Benzoesäure durchgelaufen war, eluierte ich mit reinem Äthanol, um den Vorgang zu beschleunigen. Ich erhielt nach Umkristallisation aus Wasser 1 g 2',4,4'-Trihydroxychalkon, welches gelbe Nadeln vom Fp. 201-203° lieferte.
Literatur Fp.: 209-210° (29).

6.2. 5,7-Dihydroxyflavanon

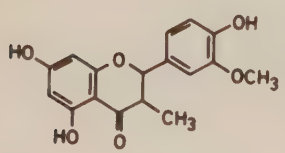


1 g 2',4',6'-Tribenzoyloxychalkon wurde, wie beim 2',4,4'-Trihydroxychalkon beschrieben, verseift. Die

Substanz löste ich in 40 ml Äthanol und setzte dann 0,75 g Kaliumhydroxid in 40 ml Wasser hinzu. Nach Reinigung über eine Polyamidsäule und Umkristallisation aus Äthanol/Wasser erhielt ich 0,3 g farbloser Nadeln vom Fp. 202-204°.
Literatur Fp.: 203-204° (36).

Schüttelt man die angesäuerte Lösung nicht mit Äther aus, sondern saugt den Niederschlag ab und wäscht dann mit heißem Wasser, um die Benzoesäure zu entfernen, kann man auch durch Umkristallisieren das saubere Flavanon erhalten. Aus der schwachsauren Mutterlauge fielen dann einige rote Kristalle aus. Es handelte sich hier um das freie 2',4',6'-Trihydroxychalkon. Der Schmelzpunkt lag bei 184-187° (Literatur Fp.: 189-190° (36)), wobei die Schmelze sofort wieder in farblosen Nadeln auskristallisierte, um dann erneut bei 203° zu schmelzen. Das Chalkon wandelt sich dabei in das Flavanon um, was ich dünnschichtchromatographisch auf Kieselgel im Fließmittel Cyclohexan/Essigester (6:4) nachweisen konnte.

6.3. 3-Methyl-3'-methoxy-4',5,7-trihydroxyflavanon



0,9 g α-Methyl-2',4,4',6'-tetrabenzoyloxy-3-methoxychalkon wurden in 40 ml Äthanol mit 1 g Kaliumhydroxid in 40 ml Wasser, wie bei 2',4,4'-Trihydroxychalkon beschrieben, verseift. Nach dem Ansäuern mit

Schwefelsäure wurde mit Natriumchlorid versetzt und mit Essigester ausgeschüttelt. Den Essigester trocknete ich mit Natriumsulfat und dampfte ihn ab. Der Kolben mit der zurückbleibenden klebrigen Masse wurde nun 3mal mit wenig heißem Cyclohexan ausgespült, wobei ein großer Teil der Benzoesäure entfernt wurde. Den Rückstand reinigte ich, wie schon vorher beschrieben, über eine Polyamidsäule. Nach der Umkristallisation aus Äthanol/Wasser erhielt ich 0,2 g bräunlicher, rhombischer Kristalle vom Fp. 222-224°.

Elementaranalyse:

Ber.: $C_{17}H_{16}O_6$ (M = 316,3) 64,55 % C ; 5,10 % H
Gef.: 63,99 % C ; 5,41 % H

Die Substanz wurde vorher bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

UV-Spektrum:

λ_{max}	252	287	320+	nm
ε_{max}	3270	22900	5920	1 Mol^{-1} cm^{-1}
lg ε_{max}	3,514	4,36	3,773	

c = 1,76 . 10^{-2} g l^{-1} = 5,56 . 10^{-5} Mol l^{-1} in Methanol

+Inflexion

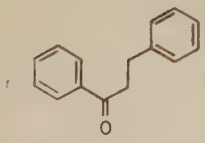
IR-Spektrum:

$\tilde{\nu}_{max}$= 3495m,3410 s,3060 w,3000 w,2975 w,2925 w,
1632s,1623 s,1580 s,1510 s,1355 s,1360 s,
1340s,1265 s,1240 s,1230 s,1180 s,1155 s,
1133s,1088 s,1050 w,1032 m, 963 w, 950 w,
830m, 793 w, 768 w, 738 w

s = starke, m = mittelstarke, w = schwache Bande

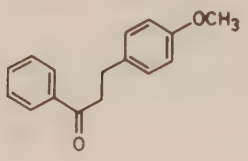
7. Hydrierung der Chalkone

7.1. Dihydrochalkon



1 g Benzalacetophenon wurde in einem kleinen Rundkolben in 10 ml Cyclohexen gelöst. Die Lösung wurde nun mit 150 mg Pd/C 10% versetzt und unter Rückfluß 4 Std. zum Sieden erh itzt. Während der Reaktionszeit ist das Gemisch außerdem mit einem Magnetrührer in Bewegung gehalten worden. Am Schluß wurde die heiße Lösung filtriert und der Filter mit wenig Benzol nachgewaschen. Nach dem Eindampfen erhielt ich das Dihydrochalkon, welches noch einmal aus Äthanol/Wasser umkristallisiert wurde. Nach dem Trocknen erhielt ich 900 mg silbrigglänzende Schuppen vom Fp. 70-71°. Literatur Fp.: 72-73° (82).

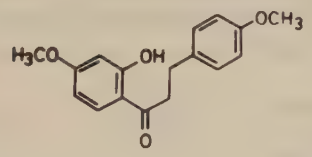
7.2. 4-Methoxydihydrochalkon



Die Hydrierung des 4-Methoxychalkons wurde analog der des Benzalacetophenons mit dem gleichen Ansatz durchgeführt. Die Reaktionszeit betrug ebenfalls 4 Std.. Ich erhielt nach dem Umkristallisieren aus Petroläther

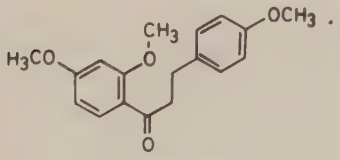
950 mg fast farblose, falche Kristalle vom Fp. 64-65°. Literatur Fp.: 65,5° (83).

7.3. 2'-Hydroxy-4,4'-dimethoxydihydrochalkon



500 mg 2'-Hydroxy-4,4'-dimethoxychalkon wurden in 10 ml Cyclohexen unter Zusatz von 100 mg Pd/C 10% 12 Std. nach dem beim Dihydrochalkon beschriebenen Verfahren hydriert. Das Reaktionsprodukt wurde über eine kleine Polyamidsäule gereinigt, wobei als Fließmittel reines Methanol diente. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol erhielt ich 450 mg farbloser Nadeln vom Fp. 47°. In der Literatur wird von Schiavello und Sebastiani (84) der Schmelzpunkt mit 58-60° angegeben, den ich nicht erreichen konnte.

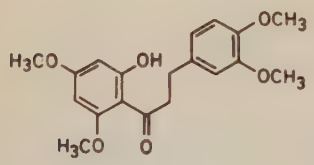
7.4. 2',4,4'-Trimethoxydihydrochalkon



500 mg 2',4,4'-Trimethoxychalkon wurden in 10 ml Cyclohexen bei Anwesenheit von 100 mg Pd/C 10% ebenso wie das Benzalacetophenon hydriert. Die Reaktionszeit

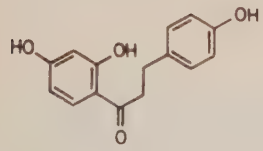
betrug auch hier 4 Std.. Das Produkt wurde aus Petroläther umkristallisiert. Ich erhielt 450 mg farblose, rhombische Kristalle vom Fp. 74°.
Literatur Fp.: 71-73° (85)

7.5. 2'-Hydroxy-3,4,4',6'-tetramethoxydihydrochalkon



1 g 2'-Hydroxy-3,4,4',6'-tetramethoxychalkon wurde analog der Synthese des Dihydrochalkons mit 15 ml Cyclohexen und 200 mg Pd/C 10% hydriert. Die Substanz löste sich erst während der Reaktion, die 12 Std. dauerte. Das Dihydrochalkon kristallisierte beim Abkühlen sofort im Cyclohexen aus und wurde noch einmal aus Äthanol umkristallisiert. Ich erhielt 950 mg feine, farblose Nadeln vom Fp. 127°.
Literatur Fp.: 125-126° (55).

7.6. 2',4,4'-Trihydroxydihydrochalkon

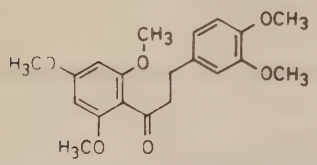


500 mg 2',4,4'-Trihydroxychalkon wurden ebenso wie das Benzalacetophenon in 10 ml Cyclohexen mit 100 mg

Pd/C 10% hydriert. Nach 12 Std. Reaktionszeit war ein Gemisch aus 2 Substanzen entstanden, welches über eine kleine Kieselgelsäule mit Cyclohexan/Essigester (1:1) getrennt wurde. Im Eluat befand sich zuerst das Dihydrochalkon. Nach dem Umkristallisieren aus einem Gemisch von wenig Essigester mit viel Petroläther erhielt ich 325 mg farbloser Nadeln vom Fp. 157,5 - 158,5°.
Literatur Fp.: 157-159° (18).

Im zweiten Teil des Eluats befand sich das entsprechende 4',7-Dihydroxyflavanon. Ich erhielt nach dem Umkristallisieren aus dem gleichen Lösungsmittel 65 mg farblose Nadeln vom Fp. 206-207° unter Gelbfärbung.
Literatur Fp.: 207 (114).

7.7. 2',3,4,4',6'-Pentamethoxydihydrochalkon



1 g 2',3,4,4',6'-Pentamethoxychalkon wurde, wie beim Dihydrochalkon beschrieben, bei Anwesenheit von 200 mg Pd/C 10% in 15 ml Cyclohexen hydriert. Die Reaktionszeit betrug 5 Std. Das Reaktionsprodukt kristallisierte sehr schlecht aus einem Gemisch von wenig Äthanol/Wasser. Ich erhielt 900 mg feine, farblose Nadeln vom Fp. 50-51°.
Literatur Fp.: 91° (86).
Da der Schmelzpunkt eine so große Differenz aufwies, wurden eine Elementaranalyse und einige Spektren aufgenommen.

Elementaranalyse:

Ber.: $C_{20}H_{24}O_6$ (M = 360,4) 66,65 % C ; 6,71 % H
Gef.: 67,37 % C ; 6,85 % H

Die Substanz wurde vorher 2 1/2 Std. bei 24° im Hochvakuum getrocknet.

Massenspektrum:

m/e = 360, 329, 296, 281, 279, 270, 255, 195, 164, 149

IR-Spektrum:

$\tilde{\nu}$max= 3430 m,3000 w,2930 m,2835 m,1697 s,1603 s, 1590 s,1515 s,1462 s,1453 s,1415 s,1338 m, 1262 s,1245 w,1230 s,1208 s,1185 w,1158 s, 1140 s,1130 s,1063 w,1030 s, 985 m, 950 w, 920 w, 855 w, 818 m, 766 w

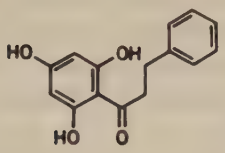
s = Starke, m = mittelstarke, w = schwache Bande

8. Hydrierung der Flavanone

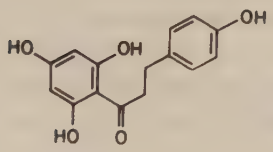
8.1. 2',4',6'-Trihydroxydihydrochalkon (Formel s.u.)

500 mg 5,7-Dihydroxyflavanon wurden in einem 50 ml Rundkolben in einem Gemisch aus 10 ml Cyclohexen und 10 ml Äthanol gelöst. Zu der Lösung gab ich 200 mg Pd/C 10 %. Das Gemisch wurde unter Rückfluß und Rühren mit einem Magnetrührer im Sieden gehalten. Nach 10 Std. setzte ich noch einmal 5 ml Cyclohexen zu und nach weiteren 5 Std. wurde die Reaktion abgebrochen, da sich nicht mehr umzusetzen schien. Der Katalysator wurde nun abfiltriert und die Lösungsmittel abgedampft. Den Rückstand trennte ich auf einer Säule mit etwa 30 g Kieselgel. Als Fließmittel wurde Chloroform ver-

wendet. Nach der Umkristallisation aus Benzol erhielt ich 250 mg farblose, sternförmige Kristalle vom Fp. 142°.
Literatur Fp.: 139-140° (87).



8.2. 2',4,4',6'-Tetrahydroxydihydrochalkon (Phloretin)



Die Hydrierung des Naringenins wurde analog der des 5,7-Dihydroxyflavanons mit dem gleichen Ansatz durchgeführt. Die Trennung erfolgte auch hier über eine Kieselgelsäule aber mit dem Fließmittelgemisch Cyclohexan/Essigester (6:4). Das Produkt wurde aus Wasser umkristallisiert. Ich erhielt 75 mg farblose, feine Nadeln vom Fp. 259-261°.
Literatur Fp.: 257-264° (88).

9. Dehydrierung von 2',3,4,4',6'-Pentamethoxydihydrochalkon (84)

0,3 g 2',3,4,4',6'-Pentamethoxydihydrochalkon wurden in 10 ml Amylalkohol gelöst und mit 1,5 g

Selendioxid versetzt. Die Mischung wurde 4 Std. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten filtrierte ich das ausgeschiedene Selen ab und dampfte die Lösung ein. Der Rückstand wurde mit Äther aufgenommen und mit Wasser ausgeschüttelt. Den über Natriumsulfat getrockneten Äther dampfte ich ab und kristallisierte das Rohprodukt aus wenig Äthanol um. Ich erhielt 250 mg hellgelbe, würfelförmige Kristalle vom Fp. 84-85°. Der Schmelzpunkt der getrockneten Substanz lag bei 116-117°.
Literatur Fp.: 84-85° mit Äthanol; getrocknet 117,5° (86).

10. Verseifung des Phlorrhizins

0,7 g Phlorrhizin wurden in 50 ml 0,5n-Schwefelsäure 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Noch während des Kochens entstand ein weißer Niederschlag von Phloretin, der nach dem Erkalten abgesaugt wurde. Nach Umkristallisation aus Wasser erhielt ich 350 mg farblose, feine Nadeln vom Fp. 259-261°.
Literatur Fp.: 257-264° (88).

11. Aufarbeitung der Olivenblätter

11.1. Extraktion

500 g gemahlene Olivenblätter wurden 12 Std. im Soxhlet mit 2 l Petroläther (Kp.: 40-60°) extrahiert. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Petrolätherextrakt aufgehoben. Die Olivenblätter trocknete ich nun kurz an der Luft und extrahierte sie dann erneut 40 Std. im Soxhlet mit 2 l Äthanol. Der Äthanolextrakt wurde weitgehend eingedampft. Den dicken, grünen Extrakt trocknete ich im Vakuumexsikkator weiter, bis er sich pulvern ließ. Ich erhielt 120 g Trockenextrakt. Den gepulverten Extrakt zog ich dreimal mit 400 ml Methanol aus. Die vereinigten Methanolauszüge wurden wiederum weitgehend eingedampft.

Der entstandene Extrakt wurde mit 100 g Polyamidpulver für die Säulenchromatographie gemischt und im Vakuumexsikkator getrockent.

11.2. Grobtrennung

Den so an Polyamidpulver adsorbierten Extrakt gab ich auf eine Säule von 6 cm Ø , die schon mit einer Aufschlämmung von 250 g Polyamidpulver in Wasser versehen war. Das Polyamidpulver mit dem Extrakt streute ich so in das überstehende Wasser ein, daß keine Luft mit eingeschlossen wurde. Die Säule wurde nun mit 4 1/2 l Wasser, dann mit 4 1/2 l 10%igem Methanol, dann mit 4 1/2 l 20%igem Methanol usw. bis 100% Methanol extrahiert. Das Eluat wurde in 1 1/2 l Fraktionen aufgefangen. Jede Fraktion wurde im Vakuum eingedampft, wobei die Temperatur 70° nicht überstieg. Der Rückstand wurde jeweils mit Methanol aufgenommen.

11.3. Feintrennung

Die einzelnen Fraktionen unterzog ich einer Feintrennung, in dem ich die methanolische Lösung an etwas Kieselgel adsorbierte und trocknete. Das Kieselgel streute ich dann auf eine Säule von 2,5 cm Ø, die mit einer Aufschlämmung von 50 g Kieselgel in Cyclohexan/Essigester/Methanol (6:3:1) versehen war. Die Säule wurde mit dem gleichen Lösungsmittel eluiert und das Eluat in 50 ml Fraktionen aufgefangen. Die einzelnen Fraktionen wurden auf Kieselgel dünnschichtchromatographisch im gleichen Fließmittel untersucht und mit dem von mir dargestellten 3-Methyl-3'-methoxy-4',5,7-trihydroxyflavanon verglichen.

12. Verwendete Sprühreagenzien

Aluminiumchlorid:

1%ige äthanolische Lösung von Aluminium-

chlorid. Die Chromatogramme wurden unter langwelligem UV-Licht bei 350 nm betrachtet.

Ammoniumeisen-III-sulfat:

0,2%ige wäßrige Lösung von Ammoniumeisen-III-sulfat.

Anisaldehyd-Phosphorsäure:

Anisaldehyd, Phosphorsäure und Methanol wurden im Verhältnis 1:1:3 gemischt. Die besprühten Chromatogramme wurden 5 Min. auf 110° erhitzt.

Antimon-III-chlorid:

10%ige Lösung von Antimon-III-chlorid in Chloroform. Die besprühten Platten wurden 10 Min. auf 120° erhitzt und im UV-Licht bei 350 nm betrachtet.

Cer-IV-sulfat:

10%ige Lösung von Cer-IV-sulfat in 5%iger Schwefelsäure. Die besprühten Platten wurden 5 Min. auf 120° erhitzt.

o-Dianisidin:

Gesättigte Lösung von o-Dianisidin in Eisessig. DiePlatten wurden nach kräftigem Besprühen kurz auf 110° erhitzt und unter UV-Licht betrachtet.

2,4-Dinitrophenylhydrazin:

0,4%ige Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 2n-Salzsäure.

Natriumborhydrid:

Frische gesättigte Lösung von Natriumborhydrid in Isopropanol. Die besprühten Platten wurden

anschließend etwa 1 Min. in Salzsäuregas gestellt.

Natriumfluorescein:

50 mg Natriumfluorescein wurden in 100 ml 50%igem Methanol gelöst.

Naturstoffreagenz A nach Neu (92):

1%ige methanolische Lösung von Diphenylborsäure-ß-aminoäthylester. Die Platten wurden im UV-Licht bei 350 nm betrachtet.

Nitroprussidnatrium:

Sprühmittel I: 5,10 und 20%ige wäßrige Nitroprussidnatriumlösung.
Sprühmittel II: 0,5 und 2%ige Natronlauge.

Rhodamin B:

0,1%ige Lösung von Rhodamin B in 4%iger Salzsäure.

Schwefel:

5 g Schwefel wurden in 45 ml Schwefelkohlenstoff gelöst. Die besprühten Platten wurden 20 Min. auf 190° erhitzt.

Selendioxid:

10%ige Lösung von Selendioxid in Amylalkohol. Die Platten wurden nach dem Besprühen 10 Min. auf 130° erhitzt.

p-Toluolsulfonsäure:

20g p-Toluolsulfonsäure wurden in 100 ml Äthanol gelöst. Die Platten wurden einige Minuten auf 100° erwärmt und dann im UV-Licht bei 350 nm betrachtet. Eine Fluoreszenzvertiefung ergibt

sich, wenn die Platten einige Zeit Ammoniakdämpfen ausgesetzt werden.

Vanillin-Schwefelsäure:

Lösung aus 3 g Vanillin in 100 ml Äthanol, der 0,5 ml konz. Schwefelsäure zugesetzt wurden. Die Platten wurden nach dem Besprühen auf 120° erhitzt, bis die Flecke erschienen.

Vanillin-p-Toluolsulfonsäure:

Lösung aus 3 g Vanillin und 1,5 g p-Toluolsulfonsäure in 100 ml Äthanol. Die Platten wurden nach dem Besprühen auf 120° erhitzt, bis die Flekke zu sehen waren.

VII Diskussion

Wie in der Einleitung dargelegt wurde, sollten einige Dihydrochalkone durch Hydrierung der entsprechenden Chalkone synthetisiert werden. Die benötigten methoxylierten Chalkone oder die mit nur einer Hydroxylgruppe ließen sich nach bekannten Verfahren ohne Schwierigkeiten darstellen. Bei der Synthese der 2',6'-Dihydroxychalkone nach der der Methode von Russell und Clark (21) erhielt ich dagegen nicht die gewünschten Chalkone, sondern die entsprechenden Flavanone. Außerdem ist eine Trennung über Säulen nötig, um die Produkte rein zu erhalten. Es bestätigten sich damit die schon früher beschriebenen Schwierigkeiten bei der Synthese derartiger Chalkone.

Die Hydrierung der dargestellten Chalkone erfolgte ohne elementaren Wasserstoff in reinem Cyclohexen in Anlehnung an die Methode von Kindler und Lührs (3). Dieses Verfahren bringt eine neue Möglichkeit zu den schon vielen anderen, Dihydrochalkone zu erhalten. Vor-

teilhaft ist, daß man mit geringem Aufwand gute Ausbeuten erhält. Außerdem entstehen keine Hydrierungen über die Chalkonstufe hinaus, was vielleicht von noch größerer Bedeutung ist. Allerdings muß gesagt werden, daß längere Reaktionszeiten in Kauf genommen werden müssen.

Das in der Einleitung erwähnte α-Methyl-2',4,4',6'-tetrahydroxy-3-methoxychalkon konnte nicht dargestellt werden. Ich erhielt immer die entsprechende Flavanonform. Bočková, Holubek und Čekan (5)geben die Chalkonform dieser Verbindung als wahrscheinliche Struktur für das Olivin an. Es handelt sich dabei um eine Substanz, die sie aus den Blättern von Olea europaea isolierten. Sauer und Hänsel (77) sowie Bohm (78) haben bei Anwesenheit eines derartigen 2',6'-Dihydroxychalkons immer in sehr viel größeren Mengen auch das entsprechende Flavanon erhalten können. Beide Autoren haben gezeigt, daß das Chalkon wahrscheinlich genuin vorliegt, sich aber bei normaler Aufarbeitung fast vollständig zum Flavanon isomerisiert. Bei Anwesenheit des beschriebenen Chalkons muß also gleichzeitig das entsprechende Flavanon vorhanden sein. Ich versuchte daher, daß von mir synthetisierte 3-Methyl-3'-methoxy-4',5,7-trihydroxyflavanon in einem Olivenblätterextrakt nachzuweisen. Zu diesem Zweck wurde der Extrakt auf Säulen chromatographiert und die einzelnen Fraktionen dünnschichtchromatographisch mit dem Syntheseprodukt verglichen. Das angegebene Flavanon konnte ich nicht finden. Es muß daher weitgehend ausgeschlossen werden, daß die angegebene Struktur für das Olivin zutrifft.

Bei der Analytik der Dihydrochalkone ging es vor allem darum, sie von den anderen Flavonoiden und insbesondere von den Flavanonen zu unterscheiden. Dünnschichtchromatographisch ließen sich nur negative Kriterien für die Dihydrochalkone finden, die allerdings durchweg gelten und daher eine Differenzierung möglich

machen. So geben alle Dihydrochalkone mit Natriumborhydrid (94) keinerlei Reaktion, während sich die Flavanone rotviolett färben. Ebenso zeigen die Dihydrochalkone im Gegensatz zu den Flavanonen nach dem Besprühen mit p-Toluolsulfonsäure keine Fluoreszenz im langwelligen UV-Licht. Es ist daher weiterhin nicht möglich aus einem Pflanzenextrakt oder einer Flavonoidfraktion dünnschichtchromatographisch mit geeigneten Sprühreagenzien sofort auf Dihydrochalkone zu schließen.

Beim Shinoda-Test (95) liefern die Dihydrochalkone ebenso wie bei der Reduktion mit Natriumborhydrid keinerlei Färbungen.

Die Kernresonanzspektren der Dihydrochalkone enthalten alle ein charakteristisches A_2B_2-System der vier aliphatischen Protonen, während die Flavanone ein ABX-System und die meisten anderen Flavonoide nur AB-Systeme enthalten.

VIII Zusammenfassung

Es konnte eine Reihe von Dihydrochalkonen mit Hilfe eines neuen Hydrierungsverfahrens in Anlehnung an die Methode von Kindler und Lührs (3) dargestellt werden. Die Hydrierung erfolgt dabei unter besonders milden Bedingungen in siedendem Cyclohexen. Die Reaktion ist in jedem Falle auf der Stufe des Dihydrochalkons beendet.

Das Olivin, welches von Bočková, Holubek und Čekan (5) aus den Blättern von Olea europaea isoliert wurde, konnte nicht synthetisiert werden. Die Autoren geben als wahrscheinliche Struktur die eines α-Methyl-2',4,4',6'-tetrahydroxy-3-methoxychalkons an. Als Syntheseprodukt wurde nur die entsprechende Flavanonform gefunden, da das Gleichgewicht ganz auf dieser Seite

liegt. Die Flavanonform konnte in der Droge nicht nachgewiesen werden, so daß die angegebene Struktur unwahrscheinlich ist.

Es konnten zwei dünnschichtchromatographische Differenzierungsmethoden zwischen Flavanonen und Dihydrochalkonen gefunden werden. Außerdem wurde festgestellt, daß der Shinoda-Test (95) für alle Dihydrochalkone keinerlei Reaktion liefert.

Die Kernresonanzspektren lassen leicht eine Einordnung der Dihydrochalkone zu. Außerdem sind die Substitutionsmuster gut zu erkennen.

IX Literaturverzeichnis

1. J.B. Harborne: Comparative Biochemistry of the Flavonoids, Academic Press, London and New York (1967) 267 f

2. K. Hoesch: Ber.dtsch.chem.Ges., 48, 1122 (1915)

3. K. Kindler und K. Lührs: Liebigs Ann.Chem., 685, 36 (1965)

4. R.M. Horowitz: Chem. Engng. News, 45(47), 17 (1969)

5. H. Bočkowá, J. Holubek und Z. Čekan: Cellection Czechoslov. Chem.Commun., 29(6), 1484 (1964)

6. F. Rochleder: J.prakt.Chem., 98, 205 (1866)

7. L. De Koninck: Liebigs Ann.Chem., 15,75 (1835)

8. A.H. Williams in T. Swain: Comparative Phytochemistry, Academic Press, London und New York (1966) 297-307

9. M.L. Jacobs und W.R. Lloyd: J.Amer.pharmac.Assoc., 28, 408 (1939)

10. S. Murakami und M. Fukuda: J.pharmac.Soc.Japan, 75, 603 (1955)
ref.: CA, 50, 5570h (1956)

11. A.H. Williams: J. Chem. Soc., 1961, 4133

12. A. Wright und E.H. Rennie: J. Chem. Soc., 39, 237 (1881)

13. J.F. Eykmann: ref.: Ber.dtsch. chem. Ges., 16, 2769 (1883)

14. E. Bourquelot und A. Fichtenholz: Compt. rend., 154, 526 (1912)

15. A. Goris und H. Canal: Compt. rend., 201, 1435 (1935)

16. M. Nilsson: Acta Chem. Scand., 15, 154 (1961)

17. B.J. Koeppen und D. G. Roux: Tetrah. Lett., 21, 3497 (1965)

18. B.A. Bohm und C.W. Glennie: Phytochemistry, 8, 905 (1969)

19. L. Claisen und A. Claparède: Ber. dtsch. chem. Ges., 14, 2463 (1881)

20. D. Vorländer: Ber. dtsch.chem. Ges., 58, 118 (1925)

21. A. Russell und S.F. Clark: J. Amer. Chem. Soc., 61, 2651 (1939)

22. R.E. Lyle, E. J. De Witt, N. M. Nichloas und W. Cleland: J. Amer. Chem. Soc., 75, 5959 (1953)

23. St. v. Kostanecki und H. Bablich: Ber. dtsch. chem. Ges. , 29, 233 (1886)

24. A. Göschke und J. Tambor: Ber. dtsch. chem. Ges., 44, 3502 (1911)

25. W. Feuerstein und St. v. Kostanecki: Ber. dtsch. chem. Ges., 31, 715 (1898)

26. I. Z. Saiyad, D. R. Nadkarni und T. S. Wheeler: J. chem. Soc., 1937, 1737

27. E. F. Kurth: J. Amer. chem. Soc., 61, 861 (1939)

28. L. Reichel, W. Burkart und K. Müller: Liebigs Ann. Chem., 550, 146 (1942)

29. T. A. Geissman und R. O. Clinton: J.Amer. chem. Soc., 68, 697 und 700 (1946)

30. A. Sonn: Ber.dtsch. chem. Ges., 52, 255 (1919)

31. J. G. Schmidt: Ber. dtsch. chem. Ges., 14, 1459 (1881)

32. P. Sykes: Reaktionsmechanismen der organischen Chemie, 3. Auflage, Verlag Chemie,(1967) 125 176

33. C. Friedel und J. H. Crafts: C. R. hebd. Séances Acad. Sci., 84, 1392 und 1450 (1877)

34. H. Simonis und C. Lear: Ber. dtsch. chem. Ges., 59, 2908 (1926)

35. K. W. Rosenmund und M. Rosenmund: Ber.dtsch. chem. Ges., 61, 2608 (1928)

36. J. Shinoda und S. Sato: J. pharmac. Soc. Japan, 48, 791 und 933 (1928)
ref.: C. A., 23, 837[1] (1929)

37. H. A. Offe und W. Barkow: Chem. Ber., 80, 464 (1947)

38. L.Reichel und G. Prokosch: Naturwissenschaften, 50, 520 (1963)

39. St. v. Kostanecki, V. Lampe und J. Tambor: Ber. dtsch. chem. Ges., 37, 784 und 792 (1904)

40. M. Anteunis: Verh. Kon. vlaamse Acad. Wetensch., Letteren schone Kunsten Belgie, Kl. Wetensch., 22, Nr. 64 (1960)

41. J. Tirouflet und A. Corvaiser: C. R. hebd. Séances Acad. Sci., 252, 3818 (1961)

42. J. Tirouflet und A. Corvaiser: Bull. Soc. cheim. France,1962, 540

43. E. Rakosi-David und R. Bognar: Acta Univ. Debrecan, 7, 141 (1961)
ref.: C.A., 58, 5617h (1963)

44. M. Shimokoriyama: J. Amer. Chem. Soc., 79, 4199 (1957)

45. N. Narasimhachari und T. R. Seshadri: Proc. Indian Acad. Sci., 27, 223 (1948)
ref.: C. A., 44,1493d (1950)

46. F. M. Dean: Naturally Occuring Ring Compounds, Butherworths, London,(1963) 334 336

47. J. Chopin, M. Chadenson und M.- L. Bouillant: C. R. hebd. Séances Acad. Sci., 255, 3427 (1962)

48. C. Harries und F. Hübner: Liebigs Ann. Chem., 296, 307 (1897)

49. L.R. Finch und D. E. White: J. Chem. Soc., 1950, 3367

50. A. Russell und J. Todd: J. Chem. Soc., 1934, 1066

51. A. Russell: J. Chem. Soc., 1934, 218

52. P. Pfeiffer, E. Kalkbrenner, W. Kunze und K. Levin: J. prakt. Chem., 119, 109 (1928)

53. J. F. J. Dippy und R. H. Lewis: Rec. trav. chim., 56, 1000 (1937)

54. E. Bargellini und L. Bini: Gazz. chim. ital., 41 II, 435 (1911)

55. K. Freudenberg und E. Cohn: Ber.dtsch. chem. Ges., 56, 2127 (1923)

56. C. Weygand und W. Meusel: Ber. dtsch. chem. Ges., 76, 498 (1943)

57. G. Zemplén, R. Bognár und L. Szégö: Ber. dtsch. chem. Ges., 76, 1112 (1943)

58. A. T. Carpenter und R. F. Hunter: J. appl. Chem., 1, 217 (1951)

59. H. A. Weidlich und M. Meyer-Delius: Ber. dtsch. chem. Ges., 74, 1195 (1941)

60. R. Cornubert, H. G. Eggert und P. Thomas: C. R. hebd. Séances Acad. Sci., 233, 1248 (1951)
ref.: Chem. Zentralblatt, 1954, 11420

61. S. H. Tucker: J. Chem. Educat., 27, 489 (1950)

62. J. B. Conant und H. B. Cutter: J. Amer. Chem. Soc., 48, 1016 (1926)

63. G. Shima: Chem. Coll. Sci. Kyoto Imp. Univ., 12A, 327 (1929)
ref.: C. A., 24, 2118^5 (1930)

64. W. C. Truett und W. N. Moulton: J. Amer. Chem. Soc., 73, 5913 (1951)

65. V. F. Lavrushin, L. M. Kutzenko und L. M. Grin: Zh. Org. Khim, 3, 72 (1967)
ref.: C. A., 66, 94751h (1967)

66. M. N. Bokadia, B. R. Brown, C. Cobern, A. Roberts und G. A. Somerfield: J. Chem. Soc., 1962, 1658

67. K. Iqbal und W. R. Jackson: J. Chem. Soc., 1968C, 616

68. V. F. Lavrushin, L. M. Kutzenko, L. M. Grin und I. Y. Litvin: Ukr. Khim. Zh., 34, 413 (1968)
ref.: C. A., 69, 76794g (1968)

69. G. Zemplén, L. Mester und E. Kardos: Ber. dtsch. chem. Ges., 77, 457 (1944)

70. M. Suzuki und T. Oda: Nippon Kagaku Zasshi, 89, 878 (1968)
ref.: C. A., 70, 57575r (1969)

71. J. Houben und T. H. Weyl: Methoden der organischen Chemie,4. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1955) Band 4/2 51

72. K. Freudenberg: Ber. dtsch. chem. Ges., 53, 1425 (1920)

73. K. C. Gulati und K. Venkataraman: J. Chem. Soc., 1936, 267

74. St. v. Kostanecki und J. Tambor: Ber. dtsch. chem. Ges., 32, 2260 (1899)

75. C. Mannich und W. Drauzberg: Arch. Pharmaz., 250, 534 (1912)

76. J. W. Clark-Lewis, Ch. H. Jackmann und T. M. Spotswood: Aust. J. Chem., 17, 632 (1964)

77. H. Sauer und R. Hänsel: Planta med., 15, 443 (1967)

78. B. A. Bohm: Phytochemistry, 7, 1687 (1968)

79. R. Hänsel und H. Rimpler: Dtsch. Apotheker-Ztg., 108, 1985 (1968)

80. W. B. Whalley in T. A. Geissman: The Chemistry of Flavanoid Compounds, Pergamon Press, Oxford, London, New York , Paris, (1962) 454

81. R. Neu: Nature, 182, 660 (1958)

82. L. Claisen: Ber. dtsch. chem. Ges., 38, 698 (1905)

83. P. Pfeiffer: J. prakt. Chem., 108, 341 (1924)

84. A. Schiavello und C. Sebastiani: Gazz. chim. ital., 79, 909 (1949)

85. J. F. Cavalla, J. P. Marshall und R. A. Selway: J. med. Chem., 7, 716 (1964)

86. M. Nierenstein: J. Chem. Soc., 117, 971 (1920)

87. W. Baker: J. Chem. Soc., 127, 2349 (1925)

88. E. Fischer und O. Nouri: Ber. dtsch. chem. Ges., 50, 611 (1917)

89. E. Legal: Jahresberichte über die Fortschritte der Chemie, 1883, 1648

90. E. Stahl: Chemiker-Ztg., 82, 323, (1958)

91. A. Vesterberg: Ber. dtsch. chem. Ges., 36, 4200 (1903)

92. R. Neu: Naturwissenschaften, 44, 181 (1957)

93. R. Neu: Arch. Pharmaz., 292, 431 (1959)

94. R. M. Horowitz: J. org. Chem., 22, 1733 (1957)

95. J. Shinoda: J. pharmaz. Soc. Japan, 48, 35 (1928)

96. H. Sauer: Dtsch. Apotheker-Ztg., 107, 1538 (1967)

97. N. B. Colthup, L. H. Daly und S. E. Wiberley: Introduction to Infrared und Raman Spectroscopy, Academic Press, New York and London, (1964) 243

98. J. W. Emsley, J. Feeney and L. H. Sutcliffe: High Resolution Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, Pergamon Press, 2. Auflage,(1967), Band 1 349 ff

99. P. L. Corio: Chem. Reviews, 60, 363 (1960)

100. K. Freudenberg und E. Cohn: Liebigs Ann. Chem., 433, 234 (1923)

101. F. Sachs und V. Herold: Ber. dtsch. chem. Ges., 40, 2714 (1907)

102. J. Habermann: Ber. dtsch. chem. Ges., 10, 867 (1877)

103. W. Will: Ber. dtsch. chem. Ges., 21, 603 (1888)

104. H. Lindemann, H. Könitzer und S. Romanoff: Liebigs Ann. Chem., 456, 301 (1927)

105. L. H. Briggs und R. H. Locker: J. Chem. Soc., 1950, 2379

106. A. Sonn und W. Bülow: Ber. dtsch. chem. Ges., 58, 1691 (1925)

107. Nencki und Sieber: J. prakt. Chem., 23(2), 150 (1881)

108. F. W. Canter, F. H. Curd und A. Robertson: J. Chem. Soc., 1931, 1245

109. Y. Tahara: Ber. dtsch. chem. Ges., 24, 2461 (1891)

110. E. Wörner: Ber. dtsch. chem. Ges., 29, 139 (1896)

111. W. Baker: J. Chem. Soc., 1933, 1381

112. G. S. Savkar, K. V. Bokil und K. S. Nargund: J. Univ. Bombay, 8 Pt, 3, 198 (1939) ref.: C. A., 34, 28207 (1940)

113. St. v. Kostanecki und F. W. Osius: Ber. dtsch. chem. Ges., 32, 321 (1899)

114. J. Shinoda und S. Ueeda: Ber. dtsch. chem. Ges., 67, 434 (1934)

X. L e b e n s l a u f

Am 29. April 1941 wurde ich, Lutz-Rainer Barthel, Sohn des Apothekers Heinrich Barthel und seiner Ehefrau Emma Barthel geb. Reinicke, in Bestensee Krs. Teltow geboren.

Meine Schulausbildung begann im Herbst 1947 in der Diesterweg-Schule in Strausberg. Ab 1952 besuchte ich die 14. Grundschule in Ost-Berlin. Nach Abschluß der 8. Klasse wurde ich in die Johannes-Kepler-Schule in West-Berlin eingeschult. Im Herbst 1956 trat ich dann in die Bertha-von-Suttner-Schule ein. Hier legte ich im März 1961 meine Reifeprüfung ab.

Im April 1961 fing ich in der Elch-Apotheke in Berlin meine praktische Ausbildung an, die ich im März 1963 mit dem Vorexamen abschloß.

Im Sommersemester 1963 begann ich an der Freien Universität Berlin Chemie zu studieren. Zum Winter 1964 wurde ich dann in das 3. Semester des Pharmaziestudiums übernommen. 1966 im Oktober bestand ich das Staatsexamen.

Seit Januar 1967 bin ich am Institut für Pharmakognosie der Freien Universität Berlin unter der Leitung von Professor Dr. R. Hänsel mit der vorliegenden Arbeit beschäftigt.

Die Approbation als Apotheker erhielt ich im November 1967.

Druck: Dissertationsdruckstelle, 1 Berlin 33